



ed. G. Levy

А К А Д Е М И Я Н А У К С С С Р

ОТДЕЛЕНИЕ ХИМИЧЕСКИХ НАУК

АКАДЕМИК

А. П. ОРЕХОВ

ХИМИЯ АЛКАЛОИДОВ

ВТОРОЕ ИЗДАНИЕ,
ИСПРАВЛЕННОЕ И ДОПОЛНЕННОЕ

доктором химических наук

Р. А. КОНОВАЛОВОЙ

и кандидатом химических наук

А. А. КОНОВАЛОВОЙ



ИЗДАТЕЛЬСТВО АКАДЕМИИ НАУК СССР

Москва — 1955

ОТВЕТСТВЕННЫЙ РЕДАКТОР

академик

В. М. РОДИОНОВ

АЛЕКСАНДР ПАВЛОВИЧ ОРЕХОВ

(1881 — 1939)

Безвременно скончавшийся академик Александр Павлович Орехов принадлежал к числу наших выдающихся химиков. Всесторонне образованный, отличавшийся громадной эрудицией в химии, он обладал большими сведениями в области других естественных наук: ботаники, фармакологии и фармации.

Защитив в 1909 г. диссертацию на степень доктора философии, А. П. Орехов в течение многих лет работал в высшей школе, сначала в лаборатории Ф. Гюи в Женеве в качестве старшего ассистента в лаборатории технической и теоретической химии; около трех лет он был заводским химиком во Франции, затем вновь переключился на научно-исследовательскую работу в лаборатории проф. Тиффно в Париже. За это время А. П. Орехов провел очень большое число исследований по вопросу об интрамолекулярных перегруппировках.

В 1928 г. А. П. Орехов возвратился в СССР и начал с большим успехом изучать растительное сырье нашей страны. Им очень ярко была выявлена полная недостаточность знаний о химическом составе растений нашей страны (было исследовано не более 3% всех описанных видов). На многих примерах А. П. Орехов показал, какой большой интерес представляет изучение образцов нашей флоры. Под его руководством было обследовано около 800 образцов нового растительного сырья главным образом наших среднеазиатских республик, выявлено около 100 новых алкалоидоносных растений и установлено 10 новых семейств, в которых до работ А. П. Орехова не были известны алкалоидсодержащие представители.

Большой успех принесло исследование растений *Anabasis aphylla*. Совместно с Г. П. Меньшиковым А. П. Орехов выделил из этого вида пять алкалоидов: анабазин, лупинин, афиллин, афиллидин и основание V.

Анабазин $C_{10}H_{14}N_2$, являющийся, как было доказано, α -пиперидил- β -пиридином, нашел большое практическое применение благодаря своим резко выраженным инсектицидным свойствам. Все алкалоиды *Anabasis aphylla* были основательно исследованы А. П. Ореховым; особенно важна установленная им генетическая связь между афиллидином и афиллином и их обоюдное отношение к пахикарпину.

Очень интересны работы А. П. Орехова совместно с Р. А. Коноваловой по изучению растения *Convolvulus pseudocantabricus*. Выделенные из него алкалоиды конвольвин и конволамин оказались сложными эфирами вератровой кислоты и аминок спиртов тропина и нортропина. Таким образом, вновь было подтверждено установленное ранее А. П. Ореховым положение, что алкалоиды не всегда являются специфичными для определенных видов или семейств. Так, тропин и его производные считались ранее характерными для семейства пасленовых, а сейчас они выделены и из вьюнковых.

Это явление всегда очень интересовало А. П. Орехова, и в последней его работе, проведенной с С. Ю. Юнусовым и Р. А. Коноваловой, было вновь показано, что в растении *Glaucium fimbriigerum* Boiss. (сем. маковых) не встречается характерного для всех видов *Glaucium* глауцина, зато найден хелеритрин, характерный для совершенно другого вида — для чистотела (*Chelidonium Majus*). Аналогичный интересный факт был установлен им с теми же авторами по выделению эфедрина и псевдоэфедрина из ремерии (сем. маковых), что является первым примером нахождения этих алкалоидов не в семействе эфедровых.

Некоторые из выделенных А. П. Ореховым алкалоидов, например анабазин, сальсолин, платифиллин, пахикарпин и др., нашли практическое применение или как таковые (анабазин, сальсолин, платифиллин), или в виде своих производных (конвокаин).

Выяснение строения алкалоидов нередко представляет громадные трудности. Понадобилось более 100 лет, чтобы выяснить строение таких практически хорошо известных алкалоидов, как морфий и хинин. Несмотря на бесчисленные работы, до сих пор не установлено точно строение бруцина и стрихнина. А. П. Орехову и в этом отношении удалось сделать очень много. Так, им и его ближайшими сотрудниками Р. А. Коноваловой, Г. П. Меньшиковым и другими было установлено строение анабазина, сальсолина, афиллина, афиллидина, конволамина, конвольвина, трахелантина, ремерина, армепавина и др. Строение многих алкалоидов было подтверждено и синтетическим путем. К числу таковых синтезов можно отнести получение анабазина, сальсолина, конволамина и много других.

А. П. Ореховым была создана своя школа в Химико-фармацевтическом институте им. Орджоникидзе в Москве. Из нее вышло очень много талантливых учеников, с успехом работающих в трудной и интересной области — химии алкалоидов. Достаточно указать на превосходные работы Г. П. Меньшикова по выяснению строения алкалоидов гелиотрина, лазиокарпина и триходесмина, на исследования постоянного сотрудника А. П. Орехова Р. А. Коноваловой, давшей очень много ценного в области химии алкалоидов *Senecio*, маковых и других видов. Очень интересные работы проведены с более молодыми сотрудниками (Н. Ф. Проскурнина, М. С. Рабинович, С. Ю. Юнусов, А. С. Садыков, В. В. Киселев и С. С. Норкина).

Большой материал, накопленный А. П. Ореховым, побудил его к созданию книги «Химия алкалоидов» (изд. 1938 г.). В русской и советской литературе до появления труда А. П. Орехова не было руководства по химии алкалоидов. Первую попытку в этом направлении надо считать очень удачной. Книга А. П. Орехова, дающая большой, интересный материал по химии алкалоидов, сделалась настольной книгой для всех научных работников, интересующихся изучением этого важного раздела органической химии. Со времени первого издания труда А. П. Орехова прошло уже 14 лет. За этот промежуток времени появилось очень много нового и ценного как в нашей, так и в зарубежной литературе по химии алкалоидов и созрела потребность в переиздании и пополнении книги А. П. Орехова, что в настоящее время и выполнено Р. А. Коноваловой и А. А. Коноваловой.

Можно надеяться, что эта книга, сохранившая в основном свой характер, и в несколько измененном и дополненном виде сохранит старых друзей и найдет новых читателей.

ПРЕДИСЛОВИЕ К ПЕРВОМУ ИЗДАНИЮ

«Органическая химия все больше и больше ориентируется в сторону биологии», — говорит крупнейший работник в этой области Р. Вильштеттер. И действительно, следя за литературой органической химии, нельзя не заметить, как с каждым годом растет число работ, посвященных сахарам, белкам, глюкозидам, стеринам, сапонидам, антибиотикам и т. д. Не последнее место занимают и алкалоиды, которым за последние годы посвящается не менее 150 работ в год.

Важность этой работы неизмеримо велика: ведь только зная химизм веществ, входящих в состав организма, их строение и взаимные превращения, мы сможем надеяться глубже проникнуть в те процессы, которые происходят внутри этого организма, и, следовательно, научимся управлять ими. Знание химизма всех веществ, составляющих организм, — необходимая предпосылка для углубления наших знаний о жизни.

Несмотря на огромное число работ в этой области, которое, как я уже говорил, с каждым годом увеличивается, можно, однако, сказать, что «настоящая органическая» химия только еще зарождается и что ей осталось еще неизмеримо много сделать. Достаточно указать на то, что из 160 000 видов растений, описанных ботаниками, всего около 4500 побывали в руках химиков, чтобы убедиться, что во многих отделах мы знаем немногим больше, чем 100 лет назад.

В частности, что касается алкалоидов, то хотя в настоящее время их описано более 500, только для сотни веществ установлено химическое строение. Еще меньше число алкалоидов, полученных синтетически.

В этой области ведется весьма интенсивная работа как в СССР, так и за границей. Как пример можно указать, что небольшому коллективу алкалоидного отдела НИХФИ, взявшемуся за исследование нашей алкалоидной флоры, за 6 лет удалось открыть около 80 новых алкалоидоносных растений и выделить более 40 новых алкалоидов, тогда как во всем мире за это же время было открыто 113 новых алкалоидов. Из них на долю Индии приходится 20, Японии 18, Англии 12, Китая 10 и т. д. Таким образом, советские химики выделили больше алкалоидов, чем было найдено в двух наиболее продуктивных странах — Индии и Японии.

Все это показывает, что перед нами стоят еще почти неограниченные возможности как в смысле открытия нового, так и в смысле более глубокого познания уже известного.

Тем не менее нужно отметить, что темпы развития нашей алкалоидной химии недостаточны и что наша химико-фармацевтическая и инсектицидная промышленность недостаточно использует богатейшие ресурсы нашей флоры. Одним из важных факторов такого отставания является недостаток подготовленных кадров.

В царской России не существовало лабораторий, которая работала бы в области химии алкалоидов. В 40-х годах прошлого века русские

химики Воскресенский и Фритче, правда, открыли теобромин и гармин, но эти открытия носили случайный характер. Только после революции в нашей стране началась систематическая научно-исследовательская работа в области химии алкалоидов.

Следует отметить, что до сих пор на русском языке не было ни одной книги по химии алкалоидов. В общих курсах органической химии этой группе веществ обычно посвящается несколько страниц в конце книги, что является абсолютно недостаточным. Вот почему задача создания полноценной монографии по алкалоидам является особенно актуальной.

Предлагаемая вниманию читателя книга излагает теоретические основы алкалоидной химии, т. е. вопросы установления строения и методы синтеза.

Автор стремился к тому, чтобы ни одна формула не преподносилась читателю догматически в готовом виде, а чтобы для каждой из них был указан исторический путь ее постепенного развития, вплоть до современного состояния. Ни рецептов, ни описаний методик, как правило, не приводится, так как автор считает наиболее важным для начинающего — твердо овладеть теоретическими основами структуры того или иного алкалоида, после чего ознакомление с практическими методами работы не представит трудностей. По той же причине не приводятся аналитические методы определения алкалоидов.

Полные библиографические ссылки даются в книге только для вновь открытых и мало изученных алкалоидов, а также для тех алкалоидов, по которым за последние годы велась интенсивная работа и где были достигнуты новые и важные результаты.

Необходимо также сказать несколько слов о принятой мною классификации алкалоидов и расположении фактического материала. Вполне естественно, что те алкалоиды, строение которых выяснено, должны классифицироваться по химическому признаку, т. е. на основе структуры их углеродно-азотного скелета, тогда как для алкалоидов неизвестного строения приходится довольствоваться классификацией на основе их ботанического происхождения. Так и поступали все авторы учебников об алкалоидах. Однако эта химическая классификация никем из них не проводилась вполне последовательно, и внутри химических групп они прибегали к разделению по ботаническому происхождению. Так, например, группа изохинолиновых производных делилась на подгруппы «опийных алкалоидов», «алкалоидов *Corydalis*», «алкалоидов *Hydrastis*» и т. д. Химическая классификация, конечно, несравненно более совершенна, чем ботаническая, так как при первой соотношение между различными алкалоидами (так как оно выражается в их структурных формулах) является вполне ясным и полным, тогда как связь между способностью какого-либо растения производить те или иные алкалоиды и теми или иными его ботаническими особенностями в настоящее время еще совершенно неясна. Нужно отметить еще одно обстоятельство, которое также ориентирует нас в этом направлении, а именно то, что становится известным все больше случаев, когда один и тот же алкалоид находится в разных растениях, ботанически подчас весьма далеких одно от другого. В этом случае возникает затруднение, при каком же растении рассматривать данный алкалоид? Следует ли отнести лупинин к группе «лупиновых алкалоидов» или же к алкалоидам анабазина? Почему относить протопин к группе «опийных алкалоидов», как это обычно делают, когда содержание этого вещества в опии всего 0,0002%, а не к алкалоидам *Corydalis*, когда в этой группе есть виды, заключающие до 1% протопина? Куда отнести берберин, встречающийся в растениях пяти различных семейств, и т. д.

Исходя из всех этих соображений, предлагаемая книга порывает с указанной выше традицией и, отказавшись от ботанической классификации, располагает алкалоиды в группы исключительно на основе структурно-химического признака. Дело облегчается тем, что в некоторых случаях, как, например, у хинных алкалоидов, химическая и ботаническая классификации совпадают, так что эти алкалоиды образуют, с обеих точек зрения, однородную естественную группу.

Для того чтобы избежать полного отрыва алкалоидов от растений, из которых они получаются (а такой отрыв был бы очень нежелателен, так как наиболее существенным признаком алкалоидов, входящим и в самое определение этой группы веществ, является именно их природное нахождение), в тех случаях, где это являлось целесообразным, введены дополнительные главы, в которых даются сводки данных об алкалоидах, встречающихся в каком-либо растении или группе близких растений. Введение таких глав целесообразно, конечно, и в первую очередь для тех растений, которые содержат большое число алкалоидов. Так, например, специальная дополнительная глава посвящена группе алкалоидов опия, которая с химической точки зрения не является однородной, а относится к трем различным группам.

В целях сохранения живой связи алкалоидов с производящими их растениями при описании каждого алкалоида подробно перечисляются все растения, в которых он был найден.

При каждом алкалоиде даются краткие исторические данные о его открытии, его нахождении в природе, а также его главные физические и химические свойства. Далее идет подробное обоснование и доказательство его структуры, основанное на изучении его химических превращений, и, наконец, методы синтеза. Для алкалоидов, строение которых не вполне еще установлено, приводятся имеющиеся данные и гипотетические формулы, которые были предложены.

В заключение приводятся очень краткие данные о физиологических свойствах главных алкалоидов и об их применении в медицине. Не будучи специалистом в этой области, я взял эти данные главным образом из «Фармакологии» Н. П. Кравкова.

Отдельная и довольно обширная глава посвящена алкалоидам неизвестного строения. Эта сводка алкалоидов неустановленного строения сможет служить полезным справочником лицам, работающим над изучением нашей флоры, и позволит им быстро сравнить выделенные ими новые вещества с уже известными.

Обработка химических данных была сделана почти исключительно на основании изучения оригинальной литературы и соответствует современному положению вопроса. Только в немногих случаях, когда данная работа была напечатана в недоступном мне журнале, я принужден был пользоваться рефератами.

Мою работу значительно облегчили проф. Р. Робинсон (Оксфорд) Р. Манске (Оттава, Канада), Х. Кондо (Токио) и С. Сиддикви (Дели, Индия), любезно приславшие мне оттиски своих работ, появившихся в мало доступных журналах. Пользуюсь случаем выразить им всем мою искреннюю благодарность.

В заключение приношу сердечную благодарность моему лучшему другу — жене моей Раисе Абрамовне Коноваловой, за большую помощь, оказанную мне при работе над этой книгой.

ПРЕДИСЛОВИЕ КО ВТОРОМУ ИЗДАНИЮ

Книга «Химия алкалоидов» академика А. П. Орехова — основоположника систематического химического изучения алкалоидоносных растений Советского Союза, изданная в 1938 г., является и до настоящего времени единственной отечественной монографией по алкалоидам.

Химия алкалоидов, одна из интереснейших областей органической химии, достигла за последнее время больших успехов как у нас в Союзе, так и за рубежом. Достаточно сказать, что за годы, прошедшие после первого издания книги А. П. Орехова, во всем мире было открыто около 300 новых алкалоидов, из которых в СССР выделено более 80.

В этот же период весьма успешно шло изучение строения и синтез вновь открытых и ранее выделенных алкалоидов. Выяснено строение 120 алкалоидов, из которых в Советском Союзе установлено строение более 40.

Работы академика А. П. Орехова и его школы блестяще доказали важность и перспективность развития химии алкалоидов в нашей стране, обладающей неисчерпаемым богатством растительных видов, произрастающих в различных географических и климатических условиях.

Большие достижения химии алкалоидов и развитие у нас в Союзе промышленности алкалоидов настоятельно требовали переиздания монографии академика А. П. Орехова.

Во второе издание книги внесены значительные дополнения и исправления на основе современных достижений в области химии алкалоидов. Особенно подробно освещены работы советских химиков, внесших большой вклад в эту трудную область органической химии. Принцип построения и изложения материалов во втором издании полностью сохранен.

В книгу включены три совершенно новых отдела: а) производные 1-метилпирролизидина (гелиотрида), открытые и исследованные главным образом советскими химиками, б) производные акридина и в) производные циклопентенофенантрена. Значительно дополнены и изменены почти все отделы монографии. Особенно расширен отдел производных индола. По-новому рассматривается строение давно открытых ценных алкалоидов, таких, как эметин, стрихнин, колхицин и алкалоидов спорыньи.

Значительные изменения внесены в отдел алкалоидов неуставленного строения. Строение многих алкалоидов, описанных в этом отделе в первом издании, в настоящее время выяснено. Это потребовало перепесения их в другие отделы в соответствии с их химическим строением по принятой А. П. Ореховым химической классификации.

Отдел алкалоидов неуставленного строения значительно пополнен вновь открытыми алкалоидами с указанием литературы до 1952 г.

Данные о фармакологических свойствах многих алкалоидов и их применении в медицине дополнены доктором медицинских наук проф. М. Д. Машковским.

ВВЕДЕНИЕ

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ АЛКАЛОИД

Под алкалоидами мы понимаем особую группу азотистых органических соединений основного характера, имеющих обычно довольно сложный состав, встречающихся в готовом виде в растительных (или реже в животных) организмах и часто обладающих сильным фармакологическим действием¹.

В начале прошлого столетия (1806), когда были открыты первые растительные основания, алкалоидами называли вообще все органические вещества, имеющие основной характер. После открытия синтетических органических оснований (1848) под алкалоидами стали подразумевать только те основные вещества, которые были выделены из растительного организма. В настоящее время выделение алкалоидов в отдельную группу весьма целесообразно уже по одному тому, что строение большинства из них еще неизвестно и невозможно поэтому включить их в общую систему органических соединений.

Наиболее характерным для алкалоидов я считаю факт их нахождения в готовом виде в растительном организме, продуктом жизнедеятельности которого они являются.

Поэтому я считаю неправильным говорить (как это делают некоторые авторы) о «синтетических» или «искусственных» алкалоидах, так как в этом случае под понятие «алкалоиды» подошли бы все органические основания.

Интерес к изучению алкалоидов и к установлению их химического строения вызывается в первую очередь тем, что многие из них представляют собой ценнейшие лекарственные вещества; для некоторых из них до сих пор не существует синтетических заменителей (стрихнин и др.). Выяснение строения какого-либо алкалоида, являющегося носителем известных фармакологических свойств, часто позволяет нам предпринять на этой основе ряд синтетических работ, стремящихся получить новые, еще более ценные лекарственные вещества. Так, например, бесчисленные синтетические работы по получению анестезирующих (обезболивающих) веществ имели исходным пунктом строение алкалоида кокаина. С чисто химической точки зрения изучение алкалоидов весьма важно, так как оно часто приводит к открытию новых атомных группировок, которые

¹ Это определение не вполне точно и исчерпывающе, так как известно немало веществ, выделенных из растений и имеющих очень простой состав (аммиак, триметил-амин и др.), а с другой стороны, известен ряд алкалоидов сложного состава, имеющих очень слабо выраженные фармакологические свойства, и т. д. Хотя многие вещества, таким образом, и не подходят под это определение, я все же считаю его достаточным, для того чтобы отграничить группу алкалоидов от прочих органических веществ, и считаю споры о том, например, можно ли относить теобромин к алкалоидам или нет, в значительной мере схоластическими.

потом становятся объектом синтетической обработки. Напомним, например, что такое важное соединение, как хинолин, было открыто (1842) при распаде молекулы алкалоида цинхонина.

Наконец, с точки зрения фитохимии, изучение алкалоидов тоже представляется крайне интересным, так как до сих пор окончательно не выяснены ни химизм их образования в растениях, ни их связь с прочими веществами этого организма, ни, наконец, та роль, которую они играют в его жизни, а для решения этих вопросов необходимо в первую очередь знание их химического строения.

Все эти соображения оправдывают необходимость выделения алкалоидов в отдельную группу, которая в настоящее время разрослась в крупную главу органической химии.

ИСТОРИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ ОБ ОТКРЫТИИ АЛКАЛОИДОВ

Первый алкалоид морфин был открыт в 1806 г. Сертиорнером, выделившим его из опиума. Это открытие вызвало большой интерес, так как до этого времени считалось, что в растениях находятся только вещества кислого или нейтрального характера, а синтетические органические вещества основного характера были открыты значительно позже (1848).

Началось усиленное искание новых алкалоидов, причем в первую очередь было обращено внимание на растения, известные своими целебными свойствами или своей ядовитостью. В результате этой работы, в которой главную роль играли французские химики Пельтье и Кавенту, был быстро открыт ряд новых алкалоидов. Оказалось при этом, что алкалоиды являются носителями целебных или токсических свойств данного растения, или, как тогда говорили, его «активным принципом». Это, конечно, еще более усилило интерес к изучению этих веществ. Однако в то время (1820—1840) органическая химия не была еще достаточно вооружена ни теоретически, ни практически, так что знакомство с алка-

Название алкалоида	Год открытия	Автор-исследователь
Морфин	1806	Сертиорнер
Хинин	1820	Пельтье и Кавенту
Никотин	1828	Поссельт и Реймап
Атропин	1831	Мейн
Кодеин	1832	Робике
Аконитин	1833	Гейгер и Гессе
Теобромин	1842	Воскресенский
Гармин	1847	Фритче
Кокаин	1860	Ниман
Пилокарпин	1875	Арди
Эфедрин	1887	Нагаи
Скополамин	1888	Э. Шмидт
Иохимбин	1896	Шпигель
Лобелин	1921	Виланд
Апабазин	1929	Орехов
Сальсолин	1933	Орехов и Проскурнина
Пахикарпин	1933	Орехов, Рабинович и Коновалова
Платифиллин	1935	Коновалова и Орехов
Сферофизин	1944	Рубинштейн и Меньшиков

лоидами оставалось довольно поверхностным. Более глубокое их изучение, установление их строения и попытки синтеза относятся поэтому к позднейшей эпохе, а именно к концу прошлого столетия. Работа в этой области начала особенно развиваться после 1900 г. В настоящее время этот отдел химии быстро развивается; достаточно сказать, что за последнее время выходит ежегодно около 150 работ, посвященных алкалоидам.

В помещенной выше таблице приведены даты открытия наиболее важных алкалоидов, получивших то или иное практическое применение.

В настоящее время известно уже свыше 800 алкалоидов; из них около 200 расшифрованы, т. е. установлено их строение, а некоторые получены и синтетически. Число это непрерывно растет; достаточно указать, что за 20 лет (1930—1950) было открыто более 400 новых алкалоидов, в том числе в СССР около 120.

РАСПРОСТРАНЕНИЕ АЛКАЛОИДОВ В РАСТИТЕЛЬНОМ МИРЕ

Алкалоиды находятся далеко не во всех растениях, и, по сравнению с числом известных ботанических видов, число алкалоидоносных невелико. Однако нужно отметить, что наши познания в этой области еще очень несовершенны, так как подавляющее большинство ботанически описанных растений никогда не подвергалось химическому исследованию. Можно поэтому ожидать в будущем значительного увеличения числа алкалоидоносных растений.

Распределение алкалоидов между ботаническими семействами довольно неравномерно. Существует несколько семейств, особо богатых алкалоидоносными представителями, тогда как в ряде других семейств до сих пор неизвестно ни одного такого представителя. К первым относятся семейства маковых (*Papaveraceae*), лютиковых (*Ranunculaceae*), бобовых (*Leguminosae*), а ко вторым — розовых (*Rosaceae*) и др.

Нужно отметить, что исследования последних лет сильно расширили область распространения алкалоидов в растительном мире и выявили целый ряд новых алкалоидоносных семейств.

В настоящее время число последних значительно увеличилось и дошло, по данным С. Я. Золотницкой, до 111.

Только в пределах СССР из более 15 000 различных видов растений качественно обследовано на содержание алкалоидов 4000 видов; из них около 10% содержат алкалоиды.

Часто растения, близко стоящие одно к другому в системе ботанической классификации, включают в себе ряд алкалоидов, весьма близких по своему строению и образующих естественную группу. Однако известно немало случаев, когда из двух весьма близких между собой ботанических видов один богат алкалоидами, а другой или совершенно их не содержит, или же содержит алкалоиды иного строения. Раньше считалось, что определенные алкалоиды являются характерными и специфичными для определенных ботанических семейств или даже видов и не встречаются ни в каких других растениях. Однако по мере расширения наших познаний выявился целый ряд случаев, когда один и тот же алкалоид был найден в растениях, стоящих очень далеко одно от другого в ботанической классификации и принадлежащих к совершенно разным семействам. Так, например, эфедрин был найден в пяти растениях, относящихся к пяти различным семействам, а именно: в эфедре — *Ephedra* (сем. эфедровых), в тиссе ягодном — *Taxus baccata* L. (сем. тиссовых — *Taxaceae*), в *Sida cordifolia* L. (сем. мальвовых — *Malvaceae*), в *Catha*

edulis Forsk. (сем. бересклетовых — *Celastraceae*) и в ремерии отогнутой — *Roemeria refracta* (Stev.) DC (сем. маковых — *Papaveraceae*). Точно так же б е р б е р и н был обнаружен в многочисленных растениях, принадлежащих к 5 различным семействам. Ввиду того, что число таких случаев довольно велико, их нельзя считать исключениями, и не может быть речи о строгой ботанической специфичности алкалоидов. Если же это так, то отнюдь не исключена возможность того, что при изучении наших растений, произрастающих в пределах СССР, мы встретимся с каким-либо уже известным ценным алкалоидом, который до сих пор получался только из импортного экзотического сырья.

ЛОКАЛИЗАЦИЯ АЛКАЛОИДОВ В РАСТЕНИИ

Распределение алкалоидов в растительном организме обычно бывает довольно неравномерно. Алкалоиды локализуются преимущественно в определенных частях растений. Так, например, в видах *Cinchona* (хинное дерево) алкалоиды находятся главным образом в коре, тогда как у аконитов главная их масса находится в клубнях. У ракитника — *Cytisus laburnum* L. алкалоиды сосредоточены главным образом в семенах, а в кокаиновом кусте — *Erythroxylon Coca* Lam. — в листьях.

Известны случаи, когда одни части растений очень богаты алкалоидами, тогда как в других частях того же растения они полностью отсутствуют или содержатся в гораздо меньшем количестве. Так, например, зеленые ветви ежевника безлистного — *Anabasis aphylla* L. содержат около 2,5% алкалоидов, тогда как в корнях этого растения содержание алкалоидов составляет всего 0,3%.

Нужно отметить, что различные части одного и того же растения могут отличаться между собой не только количественным содержанием алкалоидов, но иногда и качественным, т. е. в различных частях растений могут находиться разные алкалоиды. Так, например, корень мачка бахромчатого — *Glaucium fimbriigerum* Boiss. содержит исключительно х е л е р е т р и н и с а н г в и н а р и н, тогда как в надземных его частях находятся только п р о т о п и н, к о р и д и н и а л л о к р и п т о п и н. Поэтому при изучении новых растений необходимо исследовать отдельно различные их части. Кроме того, как процентное содержание, так и качественный состав алкалоидной смеси могут меняться в течение года в зависимости от стадии развития растений. Так, например, восточный мак — *Papaver orientale* L. весной и летом содержит исключительно т е б а и н, который в конце лета исчезает и уступает место и з о т е б а и н у, имеющему совершенно иное химическое строение. Из этого же восточного мака, собранного в западной Грузии в период полного цветения, наряду с тебаином был выделен новый алкалоид — о р и п а в и н, а изотебаин не был обнаружен. В том же растении, собранном в более поздний период развития, найдены изотебаин и новый алкалоид б р а к т е и н.

Процентное содержание алкалоидов, заключающихся в каком-либо органе растения, обычно невелико. Известно, правда, несколько примеров — хинное дерево, барбарис, коридалис и др., когда содержание алкалоидов доходит до 10—15%. Однако такие случаи являются редкими исключениями, и растения, содержащие 1—2% алкалоидов, считаются уже богатым сырьем. В большинстве же случаев содержание алкалоидов измеряется десятими, а иногда и сотыми долями процента. Процентное содержание алкалоидов подвержено сильным колебаниям, зависящим

не только от изучаемой части растения, но и от времени года (периода вегетации) и условий произрастания: климата, почвы, удобрения, влажности и т. д. При этом за время вегетации оно может или непрерывно расти, или же сначала увеличиваться, а затем падать. Так, например, содержание эфедрина в эфедре может колебаться в течение года в пределах от 0,3 до 2,5%. Поэтому для тех алкалоидоносных растений, которые имеют производственное значение, весьма важно знать, в какой момент количество алкалоидов достигает максимума, что может быть достигнуто путем изучения динамики их накопления и изменения их состава, чтобы установить таким образом оптимальный момент сбора.

Для культивируемых видов алкалоидоносных растений удастся путем селекции и агромероприятий не только увеличить общее содержание алкалоидов, но и изменить их качественный состав в желательную для нас сторону. Блестящим примером такого улучшения растений является культура хинного дерева на острове Ява, где в результате многолетней работы удалось не только довести содержание алкалоидов в коре до 15 и даже 20%, но и добиться значительного повышения содержания наиболее ценного из них хинина за счет количества побочных алкалоидов.

Отметим, наконец, что количественное и качественное содержание алкалоидов может сильно меняться от перенесения дикорастущего растения в иную обстановку. Иногда такое дикорастущее алкалоидоносное растение в культуре теряет свои алкалоиды или же их состав сильно меняется, что, конечно, объясняется только нецелесообразными условиями культуры, не соответствующими тем, к которым дикорастущее растение приспособилось в процессе эволюции.

Только в очень редких случаях растение содержит один единственный алкалоид (рицинин в клещевине—*Ricinus communis* L.). Однако при более детальном изучении этого растения не исключена возможность, что в нем будут найдены и другие алкалоиды. Так, например, в растении безвременник—*Colchicum autumnale* L., из которого был выделен только один алкалоид колхицин, в последнее время найдено еще семь алкалоидов.

В большинстве случаев в растениях находится смесь нескольких алкалоидов, число которых может доходить до 15—20 (мак, коридалис, хинное дерево).

Обычно алкалоиды находятся в растении в виде солей различных органических или минеральных кислот. Особенно часто встречаются они в виде солей яблочной, лимонной, шавелевой, янтарной и дубильной кислот (танин). Далее встречаются соли уксусной, пропионовой и молочной кислот. Из минеральных кислот встречаются серная, фосфорная, роданистоводородная. В некоторых растениях алкалоиды связаны с кислотой, являющейся характерной для данного растения, например: аконитовой (в аконите), хинной (в хинной корке), меконовой (опий).

ВЫДЕЛЕНИЕ АЛКАЛОИДОВ ИЗ РАСТЕНИЙ

Как я уже указывал, содержание алкалоидов в растении обычно очень невелико, и перед химиком стоит, таким образом, задача отделить эти вещества от «балластного» материала, составляющего главную массу растительного сырья. В редких случаях, когда мы имеем дело с легко летучими алкалоидами, их выделение может быть реализовано путем отгонки с водяным паром; так как обычно алкалоиды находятся в растении в виде солей различных кислот, то необходимо сначала освободить их путем смачивания измельченного растения раствором щелочи.

В громадном большинстве случаев для извлечения алкалоидов приходится прибегать к экстракции при помощи подходящих растворителей. Можно разделить методики выделения на две главные группы: экстракция в виде солей и экстракция в виде свободных оснований. В первом случае растительное сырье обрабатывается подходящим растворителем, к которому прибавляется небольшое количество какой-либо кислоты (уксусной, соляной, винной, лимонной и др.). Экстракция ведется обычно в конических экстракционных аппаратах, называемых перколяторами, в которые загружается мелко размолотое сырье и заливается растворитель. После настаивания в течение нескольких часов раствор медленно выпускают через кран, имеющийся в нижней части перколятора, а сырье снова заливают свежим растворителем и продолжают так до полного извлечения, т. е. до того момента, когда в пробе жидкости, стекающей из перколятора, при помощи подходящих качественных реакций не удастся больше открыть присутствия алкалоида. Еще более совершенной является непрерывная перколяция; при этом способе, по мере того как из крана перколятора медленно сливается раствор, в верхнюю его часть автоматически добавляется такое же количество свежего растворителя. Если аппаратура это позволяет, то еще лучше вести экстракцию в нескольких перколяторах по принципу противотока: раствор, вытекающий из первого перколятора, поступает на свежее сырье, находящееся во втором перколяторе, из второго обогащенный раствор поступает на свежее сырье — в третьем перколяторе и т. д. Этим путем удастся получить более концентрированные растворы алкалоида и обойтись с меньшим количеством растворителя. На производстве устанавливаются обычно такие «экстракционные батареи», состоящие из 5—10 перколяторов.

Соли алкалоидов обычно растворимы в воде и в спиртах (метиловом и этиловом) и нерастворимы в эфире и углеводородах. Поэтому при извлечении алкалоидов в виде солей в качестве растворителя обычно применяется вода или спирт. Хотя экстракция алкалоидов в виде солей идет в большинстве случаев легко и быстро, однако этот способ имеет тот недостаток, что спирт, а особенно вода, извлекает из растений наряду с алкалоидами большое количество так называемых «экстрактивных веществ» (белки, смолы, дубители, слизи и др.), присутствие которых часто сильно затрудняет обработку таких растворов.

ЭКСТРАКЦИЯ АЛКАЛОИДОВ В ВИДЕ СВОБОДНЫХ ОСНОВАНИЙ

При этом методе необходимо предварительно выделить алкалоиды, находящиеся в растении в виде солей, что достигается обработкой щелочью. Иногда для этого слегка влажный порошок растительного сырья тщательно смешивают с сухим основанием (окись магния или известь), а затем подвергают экстракции. В других случаях растение смачивают и тщательно растирают с раствором щелочи (аммиак, сода, едкий натр) и затем подвергают экстракции в перколяторе. Так как свободные алкалоиды растворимы не только в воде и спирте, но и в большом числе органических растворителей, то выбор подходящего растворителя в этом случае гораздо богаче. Чаще всего для этой цели применяют бензол, дихлорэтан (а за границей и трихлорэтилен), реже пользуются эфиром, хлороформом, четыреххлористым углеродом, петролейным эфиром и керосином. Каждый из этих растворителей имеет свои недостатки и свои преимущества. В производстве, где экономические факторы имеют особо важное значение, выбор растворителя часто диктуется его ценой и доступностью.

Сама экстракция ведется путем перколирования совершенно так же, как в случае экстракции в кислой среде.

Выбор подходящей щелочи является очень важным моментом, так как, с одной стороны, многие алкалоиды очень чувствительны к действию сильных щелочей и могут при этом подвергаться нежелательным изменениям, а с другой стороны, могут встретиться случаи, когда алкалоид представляет собой настолько сильное основание, что для его выделения из солей недостаточно слабых оснований вроде аммиака.

Предварительная экстракция. Я уже указывал выше, что при экстракции наряду с алкалоидами в раствор переходят балластные вещества, затрудняющие выделение чистых оснований. Для избежания этого неудобства в некоторых случаях, когда растение особо богато такими балластными веществами или когда они обладают особо неприятными свойствами, применяется способ предварительной очистки сырья. Для этого сырье сначала обрабатывают какой-либо слабой кислотой (или солью, имеющей слабокислую реакцию) и подвергают экстракции бензолом или петролевым эфиром. Алкалоиды, будучи связаны в виде солей, в эти растворители не переходят, а растворитель извлекает только нейтральные или кислые экстрактивные вещества. После этой предварительной обработки растительный материал снова обрабатывают подходящей щелочью и вторично извлекают по описанному выше способу. Раствор алкалоидов при этом получается значительно более чистым, содержащим гораздо меньше посторонних веществ, и выделение из него чистых оснований значительно облегчается. Однако вследствие громоздкости и большой затраты времени этот метод применяется только в исключительных случаях, там, где мы имеем дело с сырьем, особо богатым балластными веществами, или в случае очень чувствительных и легко изменяющихся алкалоидов.

Экстракты, полученные тем или иным способом, содержат алкалоиды (и балластные вещества) или в виде солей, или уже в свободном виде. Сообразно с этим дальнейшая обработка их несколько отличается.

ОБРАБОТКА ЭКСТРАКТОВ

а) Кислые, водные или спиртовые экстракты. Для выделения алкалоидов из водных, кислых растворов их солей эти растворы подщелачиваются и алкалоиды отсасываются (если они труднорастворимы в воде и прямо выпадают в твердом виде) или же извлекаются подходящим растворителем (эфиром, хлороформом, бензолом, амиловым спиртом, смесью хлороформа и фенола и др.), не смешивающимся с водой. Обычно одной такой обработки бывает недостаточно, так как вместе с алкалоидом в органические растворители переходит много примесей, и раствор получается сильно окрашенный. Для очистки его снова экстрагируют разбавленной (1—5%) кислотой (серной или соляной и др.), в которую алкалоиды переходят целиком, тогда как большая часть примесей остается в органическом растворителе. Очищенный кислый раствор снова подщелачивают и снова извлекают из него алкалоиды при помощи не смешивающегося с водой растворителя. Теперь раствор оснований получается обычно гораздо более чистым и после отгонки растворителя дает так называемую «сумму алкалоидов», которая и подвергается дальнейшей обработке.

В случае спиртовых кислых растворов необходимо сначала удалить спирт, что делается путем отгонки на водяной бане (предпочтительно в вакууме при температуре бани в 30—40°); остающаяся после этого густая масса обрабатывается водой (или разбавленной кислотой), причем

часть смолистых веществ остается нерастворенной и отделяется путем фильтрации. Эти смолы часто адсорбируют значительное количество алкалоидов, так что приходится обрабатывать их несколько раз горячей водой (или разбавленной кислотой) до полного выделения из них алкалоидов.

Кислый водный раствор, полученный после отфильтрования смол, часто содержит еще значительное количество примесей, затрудняющих очистку алкалоидов. Для их удаления этот раствор «промывают» многократным взбалтыванием с эфиром, хлороформом, петролейным эфиром и др. При этом надо иметь в виду, что некоторые очень слабые основания могут переходить в растворитель даже из слабокислого раствора; с другой стороны, хлоргидраты многих алкалоидов растворимы в хлороформе и переходят в него при взбалтывании солянокислого раствора. Поэтому «промывной» растворитель всегда должен подвергаться дополнительному исследованию. Кислый водный раствор, полученный таким образом, обрабатывается дальше, как указано выше.

В последнее время для выделения алкалоидов из водных или кислых диффузионных соков применяется более простой метод адсорбции.

В качестве адсорбента обычно применяются угли и ионообменные адсорбенты: природные глины или искусственные смолы.

Адсорбция алкалоидов осуществляется механическим перемешиванием раствора с адсорбентом (при применении глины) или пропусканием раствора через колонки, наполненные ионообменными смолами. Десорбция алкалоидов производится обработкой сорбата вначале водным раствором щелочи, а затем органическим растворителем. После отгонки растворителя получается «сумма алкалоидов», которая подвергается дальнейшей обработке обычным способом.

При десорбции растворителем, не смешивающимся с водой, алкалоиды извлекаются из него кислотами.

В настоящее время адсорбционный метод широко применяется для выделения многих алкалоидов, например: никотина, морфина и других.

б) Щелочные экстракты. Растворы свободных алкалоидов в не смешивающемся с водой растворителе, полученные путем щелочной экстракции растения, обычно значительно чище, чем водные и спиртовые экстракты, т. е. содержат меньше балластных веществ. Для получения из них алкалоидов эти растворы сначала взбалтываются с разбавленной кислотой (1—5%), в которую переходят все алкалоиды. Последние, таким образом, сразу концентрируются в сравнительно небольшом объеме жидкости. Этот кислый раствор подвергается обычной очистке, как это указано выше, подщелачивается и алкалоидная смесь или отсасывается, или снова извлекается органическим растворителем.

РАЗДЕЛЕНИЕ АЛКАЛОИДНОЙ СМЕСИ И ВЫДЕЛЕНИЕ ИЗ НЕЕ ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ОСНОВАНИЙ

Как я уже указывал выше, только в редких случаях растение содержит один единственный алкалоид. В громадном же большинстве случаев мы получаем, при проведении экстракции, более или менее сложную смесь оснований, и перед нами стоит задача разделить ее на составные части и выделить из нее индивидуальные вещества. Эта задача часто является очень сложной и трудной, требующей длительной работы. Невозможно дать общий рецепт или схему, позволяющую провести такое разделение, и к каждому отдельному случаю необходим индивидуальный подход. Однако на основе опыта, накопившегося в течение долгого времени,

можно попытаться дать несколько таких общих схем, которые, с соответствующими модификациями, лежат в основе разделения алкалоидных смесей. Мы попытаемся дать некоторую систематизацию того многообразия методик, которые можно найти в литературе.

При разделении алкалоидной смеси работают или с самими свободными основаниями, или же с их солями и производными.

а) Разделение алкалоидов на основании различных температур кипения. В некоторых случаях алкалоиды, находящиеся в смеси, сильно отличаются один от другого по своей температуре кипения, так что возможно разделить их путем дробной перегонки. Так, например, конииин и конгидрин, находящиеся в *Conium maculatum* L., сильно отличаются по температуре кипения: конииин имеет темп. кип. 166—167°, а конгидрин темп. кип. 225—226°, что позволяет отделить их путем простой фракционированной перегонки. Так как алкалоиды, вообще говоря, являются веществами мало прочными и легко разлагающимися при высокой температуре, эту разгонку производят обычно при пониженном давлении. Одной дробной разгонки для полного очищения алкалоида бывает недостаточно; в таких случаях к разогнанным фракциям применяют еще и другие способы очистки.

б) Методы, основанные на различии растворимости. Различие в растворимости алкалоидов и их солей в различных растворителях является основой наиболее часто применяемых методов их разделения и очистки.

Уже при извлечении «суммы алкалоидов» из первичного кислого раствора, полученного при экстракции, можно, путем применения различных несмешивающихся органических растворителей, достигнуть частичного разделения смеси. Так, например, при взбалтывании подщелоченного раствора эфиром в последний переходит часть алкалоидов, тогда как часть остается в водном растворе и извлекается из него только применением другого растворителя, например хлороформа или бензола. Такое частичное разделение алкалоидной смеси на две или более группы применялось, например, в случае алкалоидов кактуса — *Anhalonium*. Это разделение, конечно, никогда не бывает полным и представляет собой только грубую первую фракционировку.

Более полное разделение достигается обработкой смеси оснований подходящим растворителем, в котором одна из составных частей смеси была бы трудно растворимой, тогда как остальные части смеси легко в нем растворяются. Иногда, наоборот, один из алкалоидов легко растворим в каком-либо растворителе, а смесь остальных трудно. В этом случае удастся, путем обработки смеси этим растворителем, перевести в раствор только одно из оснований.

В качестве растворителей применяются чаще всего вода, спирты (этиловый, метиловый, амиловый), эфир, ацетон, хлороформ, бензол и его гомологи, петролейный эфир и их смеси. Часто различие в растворимости не бывает очень резко выраженным; в этом случае растворитель разделяет смесь только частично, и растворимая (или нерастворимая) часть только обогащается одной из составных частей. В этом случае приходится прибегать к повторному применению растворителя, что значительно усложняет работу. Извлечение растворителями делается или на холоду, или при нагревании. В последнем случае при охлаждении часть растворенного вещества (или смеси веществ) выкристаллизовывается. Подвергая эти выпавшие кристаллы новой кристаллизации, часто удается добиться их очистки. Маточники подвергаются постепенному сгущению (путем отгонки растворителя или испарения при обычной температуре), причем

снова происходит выделение новых порций вещества. Такая дробная кристаллизация часто приводит к цели. В случае малых различий в растворимости приходится повторять ее много раз с каждой отдельной фракцией. В литературе есть примеры, когда для полного разделения приходилось повторять дробную кристаллизацию по сто раз.

Особо важно при этом то, что растворимость смеси алкалоидов не является средней между растворимостью отдельных компонентов, а резко меняется обычно в сторону ее увеличения. Это особенно ясно видно на грязных растворах, заключающих кроме алкалоидов и другие экстрактивные вещества смолистого и коллоидального характера. В таких смесях растворимость отдельных алкалоидов может быть совершенно отлична от их растворимости в чистом виде. Так, например, морфин, совершенно нерастворимый в воде и труднорастворимый в органических растворителях, в присутствии других алкалоидов, а особенно смол, белков и других веществ, легко переходит в водный раствор. По мере очистки какого-нибудь алкалоида его растворимость обычно уменьшается, а способность кристаллизоваться увеличивается. Очень многие основания, которые трудно или совершенно не кристаллизуются, когда они находятся в смеси, становятся прекрасно кристаллизующимися веществами после соответствующей очистки.

Далее нужно отметить, что многие алкалоиды, которые в кристаллическом виде трудно растворяются в органических растворителях (особенно в эфире), легко переходят в этот растворитель, пока они находятся в мелко раздробленном, аморфном состоянии. При подщелачивании кислых растворов таких алкалоидов они в первый момент часто выпадают в аморфном или маслообразном состоянии; если быстро взболтать такую взвесь эфиром (или вести подщелачивание в присутствии эфира с постоянным взбалтыванием), то легко удастся перевести в эфир труднорастворимый в нем алкалоид. В этом случае необходимо по возможности быстро отделить эфирный раствор от щелочного маточника; из эфира при стоянии быстро начинает выделяться кристаллический алкалоид, который с переходом в кристаллическую форму теряет и свою растворимость в эфире.

Еще более эффективным средством очистки и разделения является перевод смеси оснований в какую-либо соль, так как соли обычно кристаллизуются лучше свободных оснований. Известно даже несколько случаев, когда свободное основание до сих пор вообще не удалось получить в кристаллическом виде, тогда как его соли хорошо кристаллизуются.

Из минеральных кислот чаще всего для этой цели применяются соляная, бромистоводородная и хлорная кислоты. Реже применяются серная, азотная, фосфорная и другие кислоты. Часто пользуются также двойными солями с хлористой ртутью, хлористым цинком, хлористым кадмием и др. Особенно хорошо кристаллизуются во многих случаях хлороплатинаты и хлораураты. К сожалению, по своей дороговизне эти соли неприменимы для работы в крупном масштабе. Из органических кислот больше всего применяются щавелевая, винная, пикриновая и пикролоновая кислоты. Соли алкалоидов обычно растворимы в воде, спиртах (метиловом, этиловом, амиловом), ацетоне, уксусноэтиловом эфире и тому подобных растворителях и нерастворимы в эфире и углеводородах (бензол, петролейный эфир и др.). Для кристаллизации очень часто пользуются смесями растворителей, из которых один растворяет соль легко, а второй трудно, или совсем не растворяет ее, например, смесями спирта и эфира. *Особенно важной является способность многих хлоргидратов растворяться в хлороформе и переходить из водного раствора в этот растворитель.* Это свойство часто бывает очень специфично для какого-либо алкалоида,

тогда как вещества, очень близкие к нему по своему составу, им не обладают, что и позволяет произвести хорошее разделение. Так, например, из всех алкалоидов лобелии один лобелин дает хлоргидрат, растворимый в хлороформе, тогда как хлоргидраты других алкалоидов этого растения (лобеланин, лобеланидин и др.) таким свойством не обладают, что позволяет отделить лобелин от сопутствующих ему алкалоидов.

в) Разделение на основании различия «силы основности». Этот весьма важный метод основывается на том, что различные алкалоиды обладают различной «силой основности». Если к смеси таких алкалоидов прибавить количество кислоты, недостаточное для нейтрализации всей массы, то в первую очередь с кислотой свяжутся наиболее сильные основания, тогда как более слабые останутся свободными. Наоборот, если к раствору смеси алкалоидов в теоретическом количестве какой-либо кислоты прибавить количество щелочи, недостаточное для освобождения всей суммы алкалоидов, то в первую очередь разложатся соли наиболее слабых оснований, тогда как более сильные останутся в связанном с кислотой виде.

Для того чтобы практически использовать это явление для разделения смеси алкалоидов, исходят из некоторого взвешенного их количества, которое растворяют в необходимом по расчету количестве титрованной (1 н. или 0,1 н.) кислоты, причем для расчета принимают *средний* молекулярный вес смеси. К полученному таким образом слабокислому раствору прибавляют количество титрованной щелочи (аммиака или едкого натра), достаточное для нейтрализации части (например, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{5}$, $\frac{1}{10}$ и т. д.) прибавленной кислоты. Освобожденную таким образом часть оснований или отфильтровывают или, лучше, извлекают подходящим органическим растворителем. К щелочному маточнику снова добавляют такую же порцию щелочи, снова отделяют выделившееся основание и т. д. Получается, таким образом, ряд фракций, в которых основания распределены по «силе» своей основности: более слабые скопляются в первых фракциях, а более сильные в последних. Можно поступать и в обратном порядке: взвешенное количество смеси оснований растворяют в каком-либо подходящем органическом растворителе и взбалтывают с дробной частью (например, $\frac{1}{4}$ или $\frac{1}{10}$) того количества титрованной кислоты, которое по расчету необходимо для полной нейтрализации. Таким образом получается ряд фракций, в которых основания распределяются в обратном порядке, т. е. в первых фракциях находятся более «сильные», а в последних более «слабые» основания. Число фракций, которые при этом берутся, не может быть точно указано заранее. Чем сложнее алкалоидная смесь, тем больше фракций нужно брать. В простых случаях (при двух алкалоидах) достаточно 3—4 фракций, тогда как в более сложных случаях число их доводят до 10—15. Часто комбинируют оба указанных выше способа, т. е. сначала делят дробным подщелачиванием, а полученные фракции еще раз делят при помощи дробного взбалтывания с кислотой.

Разделение по этому способу обычно не бывает полным, в особенности при сложных смесях, и в отдельных фракциях наблюдается только обогащение одним из оснований. Для полного разделения и очистки этот метод комбинируется с другими описанными выше способами, основанными на кристаллизации солей или свободных оснований. Примером применения этого метода может служить разделение гармина и гармалина. Смесь их хлоргидратов растворяют в воде и осаждают аммиаком в 4 фракции. В первой получается почти чистый гармин, а в последней — почти чистый гармалин, тогда как средние фракции представляют собой смесь обоих. Эти средние фракции могут быть подвергнуты новой фракционировке по тому же способу.

Метод фракционировки является чрезвычайно эффективным способом разделения алкалоидных смесей и в трудных случаях он представляет собой единственный метод, позволяющий достигнуть цели.

Неудобство его — сравнительная сложность и громоздкость, но эти недостатки обычно окупаются достигаемым эффектом.

В производственной практике этот метод применим только в самых простых случаях, как, например, при указанном выше разделении гармина и гармалина. Для более сложных случаев он слишком громоздок.

г) **Разделение на основании различной адсорбционной способности (хроматография).** Для разделения смеси алкалоидов в последнее время широко применяется хроматография.

Метод хроматографии состоит в том, что через колонку, наполненную адсорбентом¹, пропускается испытуемый раствор, содержащий несколько алкалоидов. После того как раствор полностью проникает в слой адсорбента, колонку промывают органическим растворителем (петролейный эфир, бензол, спирт, хлороформ и др.) или смесью нескольких растворителей и собирают отдельные фракции вытекающей из колонки жидкости. Дальнейшая обычная обработка отдельных фракций позволяет выделять индивидуальные соединения.

Таким путем удалось разделить алкалоиды спорыньи, буксуса и др. В некоторых случаях хроматография является единственным средством разделения алкалоидов.

д) **Разделение путем получения производных.** В некоторых случаях алкалоиды, находящиеся в смеси, отличаются одни от других такими химическими особенностями, которые позволяют произвести их разделение путем получения каких-либо подходящих производных. Этот метод разделения основывается на том, что один из алкалоидов смеси вступает в реакцию с каким-либо реактивом, тогда как другой остается неизменным. Свойства образовавшегося таким образом производного первого алкалоида (растворимость и пр.) часто сильно отличаются от свойств исходного вещества и позволяют провести разделение его обычным методом кристаллизации. Основным условием при этом является то, что алкалоид должен легко обратно получаться из полученного производного и не должен претерпевать при этом никаких существенных изменений.

Наиболее простым случаем такого разделения является отделение фенольных от нефенольных алкалоидов. Как мы увидим далее, многие алкалоиды содержат гидроксильные группы, имеющие фенольный характер. Вещества этого типа, как известно, обладают слабокислыми свойствами и дают с едкими щелочами соли (феноляты), растворимые в воде. Если мы имеем смесь алкалоидов фенольного и нефенольного характера, то при обработке ее едкой щелочью первые дадут растворимые феноляты, переходящие в водный раствор, а вторые останутся неизменными и смогут быть отфильтрованы или извлечены органическим растворителем. Если осаждают кислый раствор такой смеси фенольных и нефенольных оснований едкой щелочью, то ясно, что выпадут только нефенольные алкалоиды, а фенольные останутся в растворе. Из этого щелочного раствора фенолятов легко получить свободные фенольные основания, подкисляя снова этот раствор и осаждая его каким-либо слабым основанием (аммиак, сода или бикарбонат), неспособным образовывать феноляты. На этом методе основано, например, отделение эметина от цефаэлина. Несколько более сложным примером такого разделения при помощи производных

¹ Для разделения алкалоидов чаще всего применяется стандартная окись алюминия.

сможет служить отделение вторичных от третичных оснований при помощи азотистой кислоты. При обработке смеси алкалоидов, из которых одни имеют вторичный, а другие третичный азот, азотистой кислотой (обычно применяют смесь NaNO_2 и H_2SO_4) первые дают нитрозосоединения $\text{R} = \text{N} - \text{NO}$, тогда как вторые остаются неизменными. Полученное нитрозосоединение обычно имеет более высокую температуру кипения и может быть отделено от третичных оснований путем дробной перегонки. Примером такого разделения может служить отделение анабазина от лупинина, находящихся вместе в растении *Anabasis aphylla* L. Эти два алкалоида имеют очень близкие температуры кипения, и отделить их перегонкой не удастся. При обработке этой смеси азотистой кислотой вторичный анабазин дает нитрозоанабазин, а третичный лупинин остается неизменным. Нитрозосоединение имеет температуру кипения, лежащую на $50-60^\circ$ выше, чем исходные основания, и легко может быть выделено в чистом виде. В других случаях с той же целью применяются бензоильные (и другие кислотные) производные. При бензоилировании смеси алкалоидов вторичного и третичного характера первые дают бензоильные производные $\text{R} = \text{N} - \text{CO} - \text{C}_6\text{H}_5$, тогда как вторые остаются неизменными. Эти бензоильные производные имеют характер кислотных амидов, не обладают основными свойствами и в силу этого нерастворимы в кислотах. Это свойство позволяет их легко отделить от неизменившихся третичных оснований. Из очищенного бензоильного производного свободное основание получается обратно путем омыления.

Кроме указанных выше существует еще целый ряд других аналогичных методов разделения, основанных на получении производных.

Я не буду более подробно на них останавливаться, так как приведенных выше примеров достаточно для того, чтобы иллюстрировать основной принцип этого метода. В редких и сравнительно простых случаях применение хотя бы одного из указанных основных методов (кристаллизация солей, фракционировка и т. п.) приводит к полному решению вопроса. В большинстве случаев приходится пользоваться всеми способами, имеющимися в нашем распоряжении, комбинируя их между собою сообразно с обстоятельствами. Каждое растение и каждая алкалоидная смесь требуют индивидуального подхода, и успех зависит именно от удачного выбора солей, растворителей и т. д., в чем и проявляется искусство экспериментатора и что может быть достигнуто только путем длительного опыта.

НЕКОТОРЫЕ ОБЩИЕ МЕТОДЫ ИЗУЧЕНИЯ СТРУКТУРЫ АЛКАЛОИДОВ, ПРИМЕНЯЮЩИЕСЯ ОСОБЕННО ЧАСТО

Установление структуры какого-либо алкалоида является часто сложной и трудной задачей. Для ее решения пользуются, смотря по обстоятельствам, всем многообразием аналитических и синтетических методов органической химии¹. Существует, однако, несколько методов общего характера, которые применяются особенно часто и с которыми нам придется встречаться на каждом шагу. Чтобы избежать повторений, мы разберем эти методы отдельно.

Особо важную роль при изучении структуры алкалоидов играют реакции размыкания гетероциклических колец, так как они позволяют перейти от сложных полициклических структур к более простым. Наряду с этими реакциями большое значение имеют также реакции, ведущие к установлению основного азотно-углеродистого «скелета» изучаемого

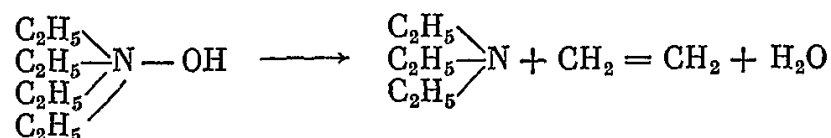
¹ В последнее время широко применяется спектральный анализ.

алкалоида, т. е. той упрощенной структуры, которая остается после удаления боковых групп и цепей.

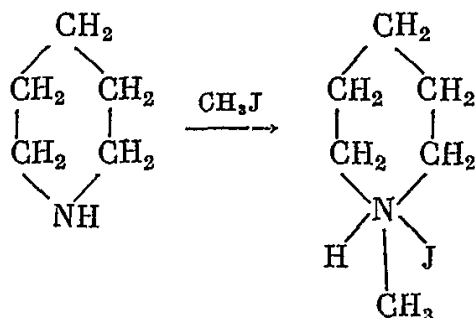
РЕАКЦИЯ РАСКРЫТИЯ КОЛЬЦА

Важнейшей реакцией этого типа является так называемый «гофманский распад» и его модификация, известная под названием «распад по Эмде».

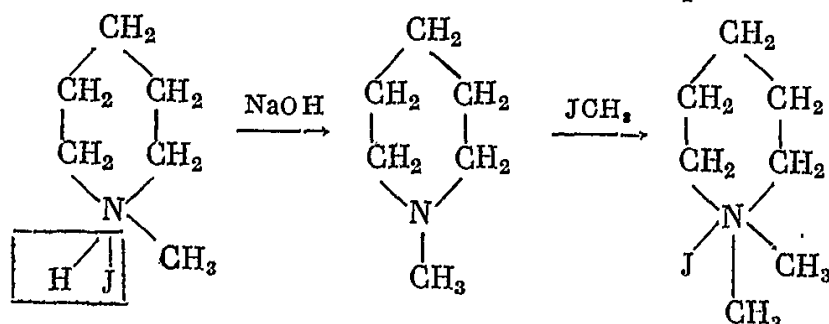
Гофман нашел, что четвертичные основания $(R)_4N - OH$ при нагревании распадаются с образованием воды, третичного амина и ненасыщенного углеводорода, например:



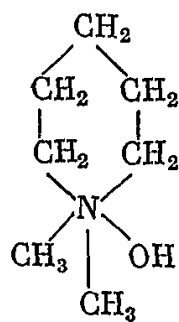
Применим теперь эту реакцию к какому-либо циклическому основанию, например к пиперидину. Этот последний является вторичным основанием; при действии на него иодистого метила происходит присоединение последнего к азоту с образованием иодистоводородной соли метилпиперидина



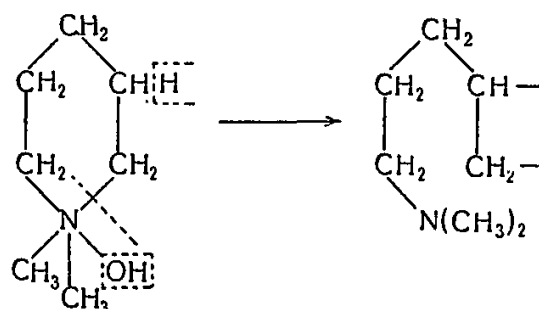
Эта соль при действии щелочей $[\text{NaOH}, \text{Ba}(\text{OH})_2$ и др.] отдает HJ с образованием третичного основания — метилпиперидина. Если снова подействовать на последний иодистым метилом, то получается четвертичная аммонийная соль — иодметилат метилпиперидина



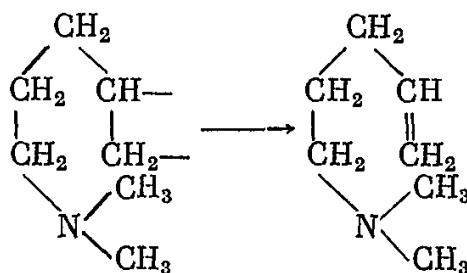
Эта последняя при действии обычных щелочей (NaOH и др.) не изменяется, в чем заключается ее коренное отличие от солей третичных, вторичных и первичных оснований. Только при действии гидрата окиси серебра происходит отнятие иода и замена его гидроксильной группой с образованием свободного аммонийного основания



Если подвергать это свободное аммонийное основание нагреванию, то происходит реакция, получившая название «гофманского распада». При этом происходит разрыв связи между атомами азота и углерода и одновременно отщепление воды. Гидроксильная группа для этого берется от азота, а недостающий атом водорода — от углеродного атома, стоящего в β -положении

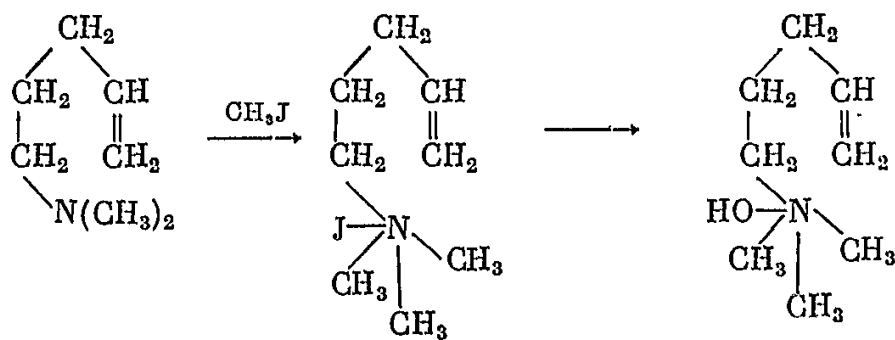


Азот при этом переходит обратно из пятивалентного в трехвалентное состояние, а две освободившиеся связи у двух соседних углеродов замыкаются в двойную связь

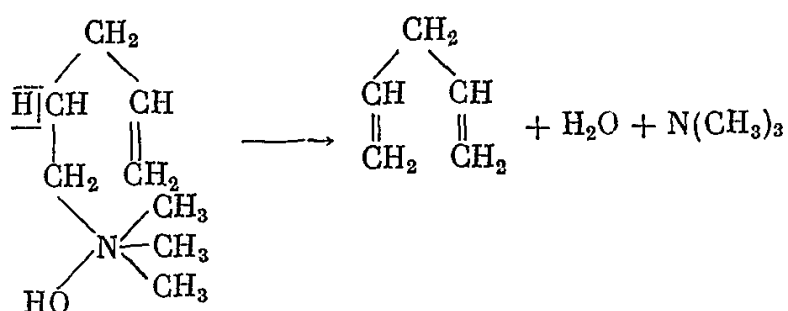


Таким образом, при гофманском распаде вторичный циклический пиперидин перешел в третичное основание с открытой цепью. Такие основания с раскрытым кольцом получили название «дес-оснований». Легко видеть, что получающееся в приведенном выше случае вещество имеет состав $C_7H_{15}N$, т. е. содержит на две метильные группы больше, чем исходный пиперидин $C_5H_{11}N$, поэтому в старой литературе его часто называли «диметилпиперидином», что совершенно неправильно, так как это вещество по своему строению не является больше производным пиперидина. Правильным его названием будет «дес-N-диметилпиперидин».

Применим к этому последнему еще раз реакцию гофманского распада. Дес-N-диметилпиперидин как третичное основание присоединяет молекулу иодистого метила с образованием четвертичной соли — подметилата дес-N-диметилпиперидина, являющегося устойчивым по отношению к обычным щелочам. При действии гидрата окиси серебра она дает соответствующее четвертичное аммонийное основание



При нагревании этого аммонийного основания происходит распад согласно указанной выше схеме: происходит разрыв связи между азотом и соседним углеродом и отщепление воды

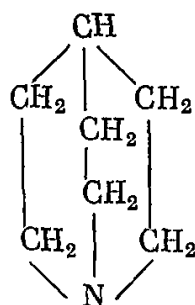


Тогда как при распаде аммонийного основания диметилпиперидина азот остался в молекуле и произошел только разрыв кольца, в нашем случае разрыв связи между азотом и соседним углеродом приводит, очевидно, к тому, что молекула распадается на две части; азот отщепляется в виде триметиламина, а углеродный остаток C_5H_8 — в виде дважды ненасыщенного углеводорода.

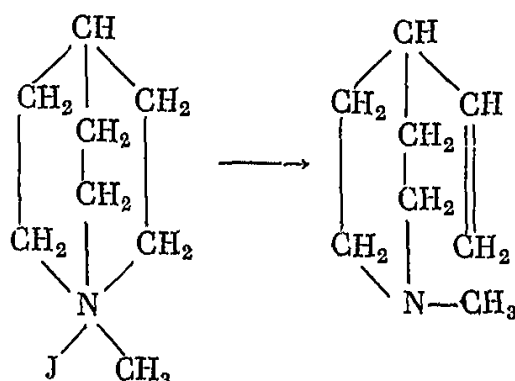
Таким образом, в результате *двукратного* повторения гофманской реакции произошло удаление азота из молекулы пиперидина с образованием углеводорода C_5H_8 , имеющего ту же самую углеродную цепь из 5 атомов, которая имела и в исходном пиперидине.

Другими словами, гофманская реакция позволяет нам удалить из молекулы алкалоида атом азота, сохраняя его углеродную цепь, т. е. выделить то, что мы называем «углеродным скелетом».

Но этим не ограничивается значение гофманской реакции. Известен ряд алкалоидов, имеющих в своей основе сложную кольцевую систему, в которой атом азота одновременно участвует в образовании двух колец, находясь в так называемой «узловой точке», как, например, в следующей структуре:

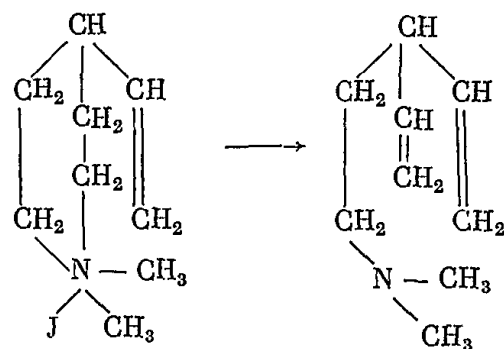


Применяя к этому веществу реакцию Гофмана, протекающую по описанной выше схеме, мы будем иметь (1-я стадия)

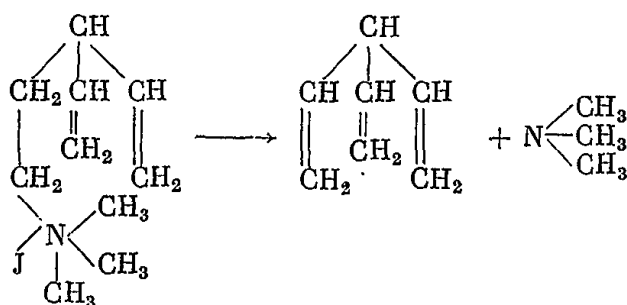


Таким образом, при первой стадии гофманского распада мы переходим от бициклического к моноциклическому соединению.

Продолжая с ним реакцию по той же схеме, мы проводим вторую стадию распада



Эта вторая стадия приводит нас, следовательно, от моноциклического вещества к веществу с открытой цепью. Повторяя с этим последним ту же реакцию в третий раз, мы имеем третью стадию распада

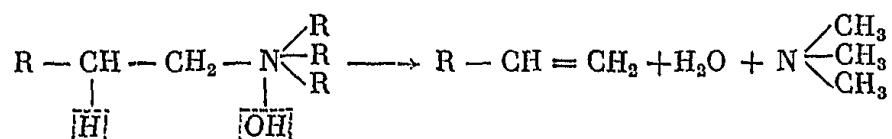


Третья стадия приводит нас, таким образом, к безазотистому веществу.

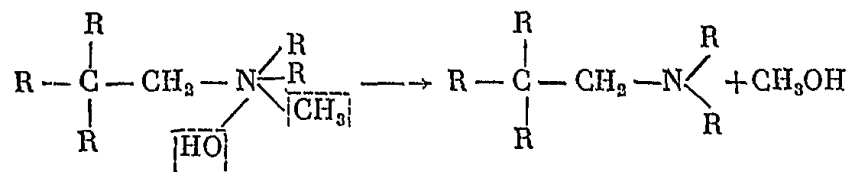
Гофманская реакция позволяет нам, следовательно, судить о характере связи азота в молекуле: если этот азот отщепляется [в виде $\text{N}(\text{CH}_3)_3$] уже при *первой стадии*, то он должен стоять в *открытой цепи*. Если это отщепление происходит после *двукратного* повторения реакции, то азот связан *моноциклически*, и, наконец, если отщепление происходит только в *третьей стадии*, то он должен стоять в *узловой точке* двух колец.

Далее течение гофманской реакции позволяет сделать некоторые выводы относительно природы групп, стоящих по соседству с азотом.

Из общей схемы реакции гофманского распада

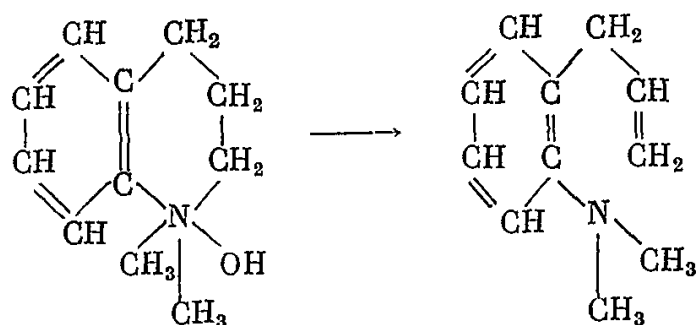


видно, что для отщепления воды водород заимствуется у углеродного атома, стоящего в β -положении. Если же у этого углерода нет водородных атомов, то ясно, что реакция таким путем протекать не может. В случае такой структуры обычно вместо отщепления H_2O происходит отщепление CH_3OH за счет метильной группы, введенной при получении иодметилата

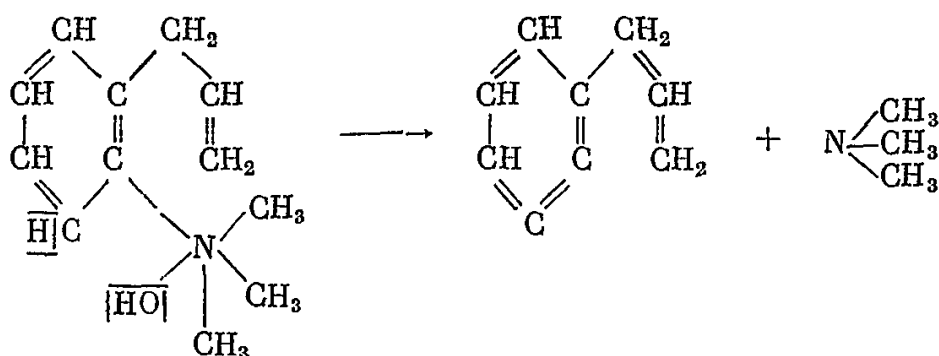


Таким образом, в этом случае вместо дес-основания получается *обратно исходный третичный амин*, и реакция не достигает той цели, с которой она была предпринята.

Так, например, в случае тетрагидрохинолина или изохинолина для первой стадии гофманского распада имеется возможность, так как один из углеродных атомов имеет водород в β -положении

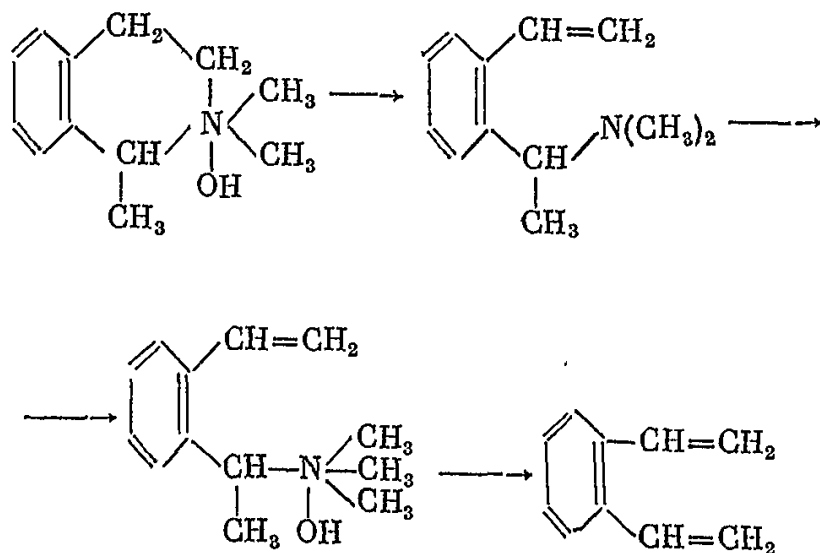


Для второй же стадии структурной возможности нет, так как хотя у β -углеродного атома и имеется атом водорода, но его отщепление привело бы к веществу с тремя соседними двойными связями в кольце, а такие вещества, как известно, не образуются.



В этом случае вместо гофманского распада имеет место отщепление CH_3OH и обратное получение исходного основания.

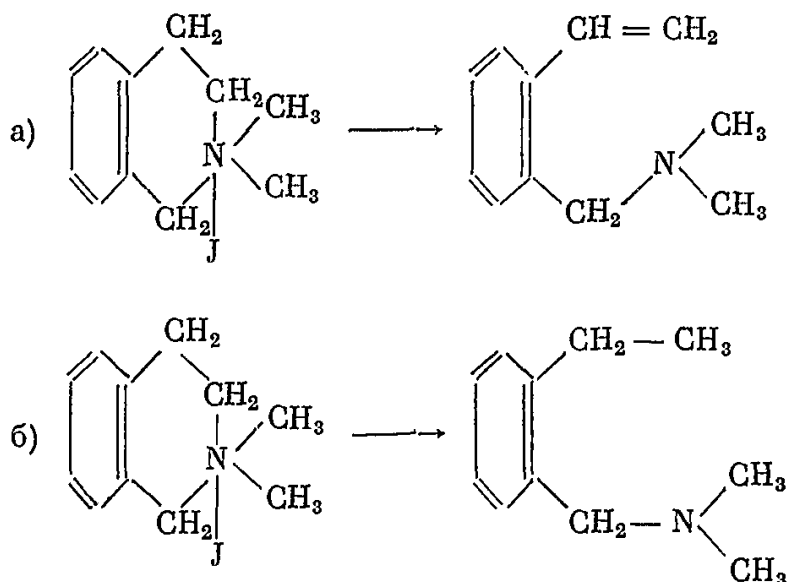
Если же в молекуле изохинолина имеется в 1-м положении какая-либо замещающая группа, то указанная выше предпосылка о необходимом наличии водорода в β -положении является выполненной, и реакция Гофмана протекает нормально



Опыт показывает, что в этом случае гофманский распад не только имеет место, но и протекает легко и гладко, так что эта реакция является характерной для тетрагидроизохинолинового кольца.

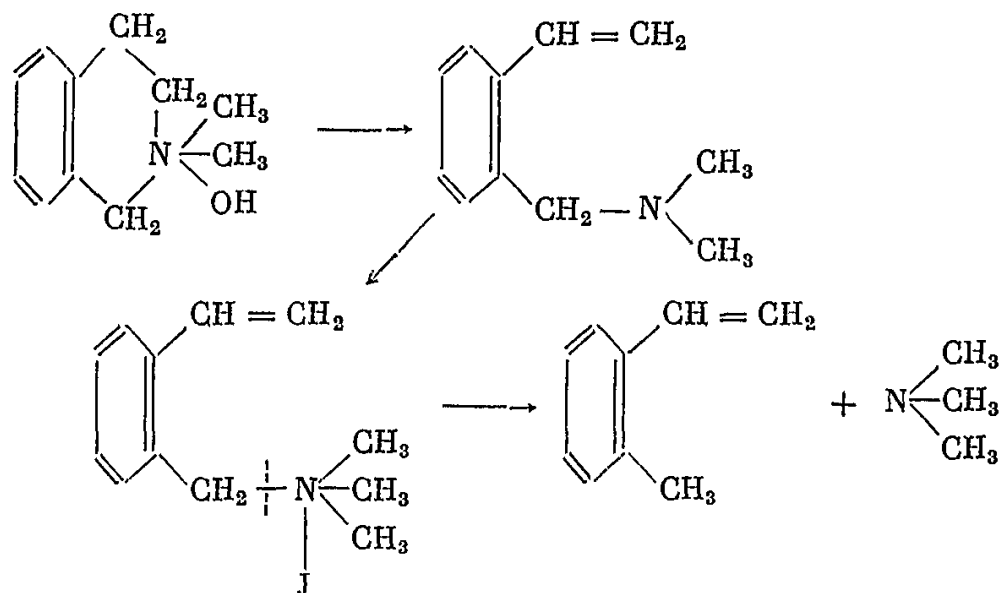
Приведенные примеры показывают, что реакция Гофмана часто позволяет сделать важные выводы о строении изучаемого вещества¹.

Во многих случаях, когда по указанным выше причинам гофманский распад не ведет к цели, удастся обойти эту трудность при помощи модификации, введенной Эмде. Эта реакция заключается в том, что подметилат исследуемого основания подвергают восстановлению амальгамой натрия². При этом мыслимы два случая: а) происходит простой разрыв кольца, как в случае гофманской реакции, и б) одновременно с этим происходит и гидрирование двойной связи, образовавшейся в результате распада, например:



Если реакция протекает по второй схеме, то ясно, что она может привести к цели там, где гофманский распад не может происходить.

Примером может служить распад тетрагидроизохинолина, который, по Гофману, на второй стадии не идет

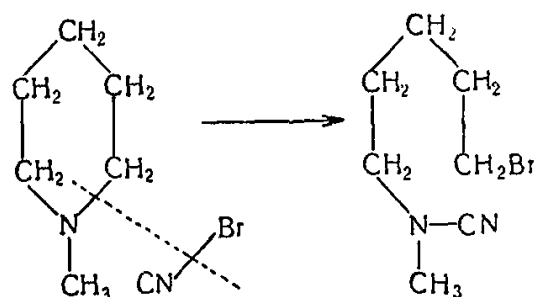


Второй весьма важной реакцией раскрытия кольца является так называемый «брауновский распад». Он заключается в том, что третичные циклические амины при действии бромциана BrCN присоединяют 1 моль

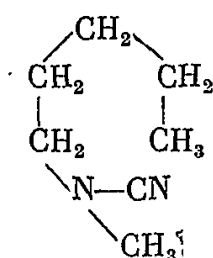
¹ Нужно, однако, отметить, что известно немало примеров, где, несмотря на наличие всех структурных возможностей, гофманский распад все же не имеет места, а происходит отщепление CH_3OH . Известно, кроме того, немало примеров аномального течения этой реакции, с которыми мы познакомимся далее.

² Вместо амальгамы натрия можно пользоваться каталитическим гидрированием при помощи Pt или Pd.

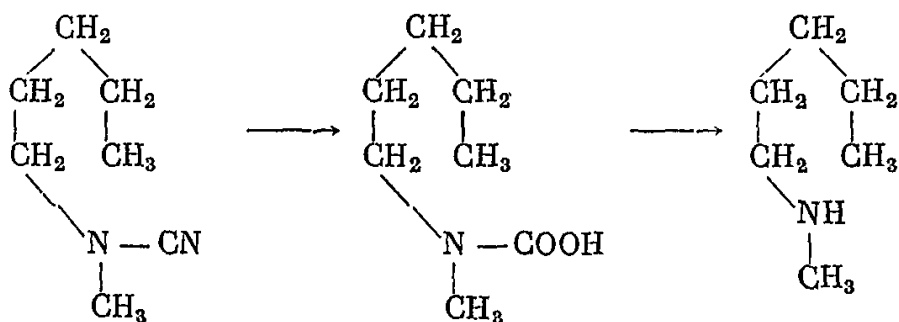
последнего, так что происходит разрыв кольца; бром присоединяется к углероду, а группа — CN к азоту



В полученном бромцианамиде можно легко заменить бром на водород (путем восстановления) и получить таким образом цианамид

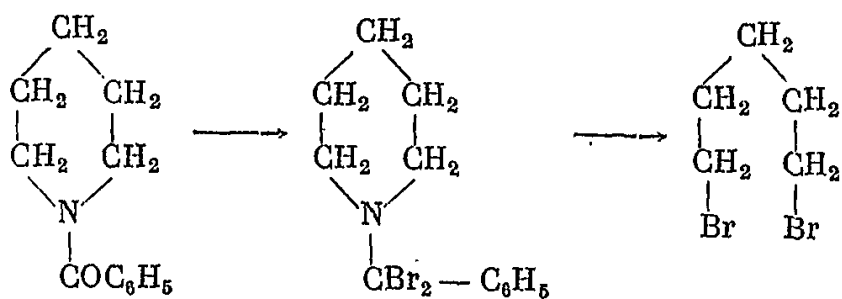


При омылении этого цианамида нагреванием с кислотами образуется сначала N-карбоксилированное вещество, которое немедленно теряет CO₂ и дает соответствующий вторичный амин



Таким образом, мы тоже переходим от гетероциклического вещества к веществу с открытой цепью, с той только разницей, что при гофманском распаде мы всегда получаем третичное основание, а при брауновском — вторичное, что часто бывает весьма выгодно для дальнейшего изучения вещества.

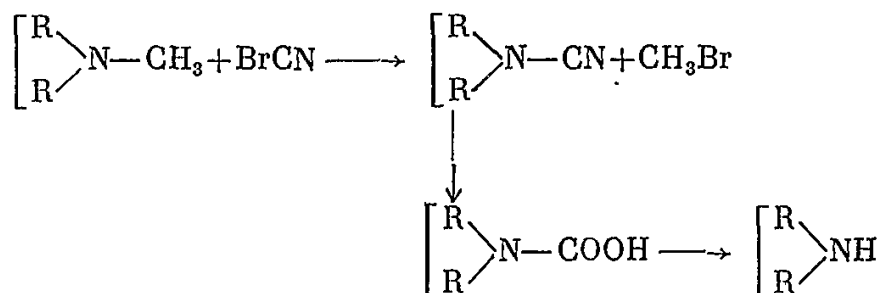
Второй метод Брауна, позволяющий удалить азот из гетероциклического соединения, заключается в действии PCl₅ (или PBr₅) на бензоильное производное вторичного амина и перегонке полученного бромного производного, причем оба атома брома присоединяются к углеродному скелету, а азот отщепляется в виде бензонитрила



МЕТОДЫ ДЕМЕТИЛИРОВАНИЯ

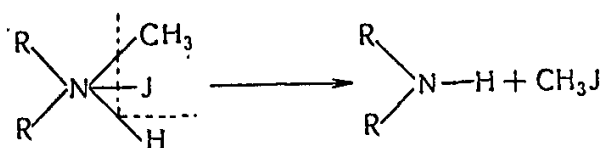
При изучении алкалоидов, которые очень часто являются третичными основаниями, имеющими CH_3 -группу при азоте, бывает важно перейти к соответствующему вторичному основанию, лишенному последней, т. е. произвести деметилирование. Эта реакция может быть осуществлена различными путями, из которых важнейшие следующие.

1. Действие бромциана. В некоторых случаях при действии BrCN на третичное основание рвется не кольцевая связь, а связь между метильной группой и азотом

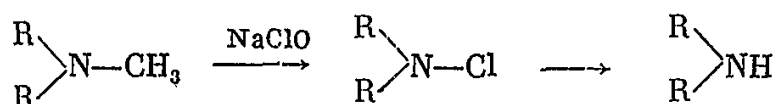


т. е. происходит желаемое *демети́лирование* третичного основания.

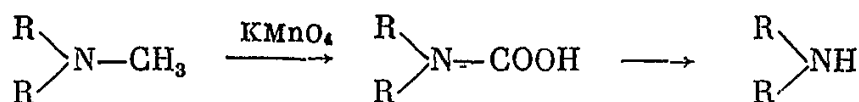
2. Сухая перегонка хлор- или иодгидрата с отщеплением CH_3Cl или CH_3J



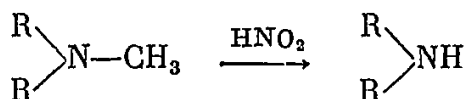
3. Действие гипохлоритов на основание, дающее сначала хлорамин, который при восстановлении легко дает вторичный амин (метод Вильштеттера)



4. Окисление основания перманганатом, дающее сначала соответствующую N-карбоновую кислоту, самопроизвольно теряющую CO_2



5. Действие азотистой кислоты (применяемой в большом избытке и при повышенной температуре) на третичное основание



Нужно отметить, что ни одна из указанных выше реакций не общеприменима; во многих случаях эти методы не ведут к желаемому результату.

МЕТОДЫ ОКИСЛЕНИЯ И ВОССТАНОВЛЕНИЯ

Наряду с описанными выше методами при изучении алкалоидов наиболее часто применяются разнообразные методы окисления и восстановления. Они имеют целью или видоизменить те или иные группы молекулы (например, перевести группу $-\text{CH}(\text{OH})-$ в $-\text{CO}-$), или же произвести распад молекулы на более простые части.

В качестве окислителей чаще всего применяются перманганат (в кислой, нейтральной или щелочной среде) и хромовая кислота (в кислой среде). Для слабого окисления (особенно для дегидрирования, т. е. отщепления водорода) часто применяются уксуснокислое серебро (Тафель), уксуснокислая ртуть $\text{Hg}(\text{CH}_3\text{COO})_2$ и тетраацетат свинца $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_4$, а также каталитическое дегидрирование металлами — платиной или палладием и селеном.

В качестве восстановителей применяются водород в момент выделения (действием кислот на металлы Fe, Zn, Sn и др., амальгама натрия и алюминия) или же элементарный водород в присутствии металлических катализаторов (Ni, Pt, Pd), а также электролитический водород на свинцовых или ртутных катодах.

В последнее время для восстановления алкалоидов широко применяется литийалюминийгидрид (LiAlH_4).

Его применяют главным образом для восстановления кислот, галоидозамещенных кислот, ангидридов и эфиров, а также карбонильных соединений до карбинолов, амидов и нитрилов — до аминов. LiAlH_4 применяется для селективного восстановления, так как обычно двойные связи между углеродными атомами при его действии не гидрируются.

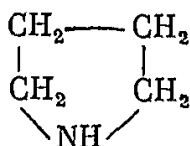
При восстановлении оптически активных соединений литийалюминийгидридом их оптическая асимметрия сохраняется.

КЛАССИФИКАЦИЯ АЛКАЛОИДОВ

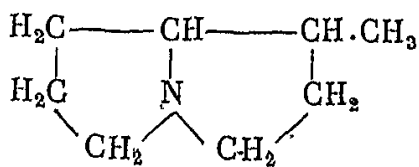
Наиболее правильным методом классификации алкалоидов установленного строения является их распределение по группам на основе их структуры, т. е. на основе строения их основного углеродно-азотного скелета.

Рассматриваемые далее алкалоиды распределяются на следующие группы:

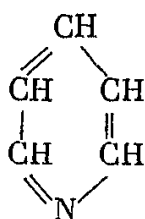
1. Производные пирролидина



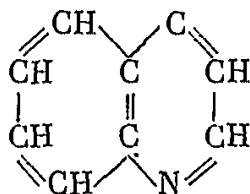
2. Производные 1-метилпирролидина (гелотридана)



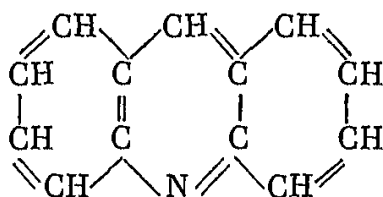
3. Производные пиридина



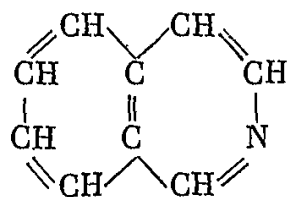
4. Производные хинолина



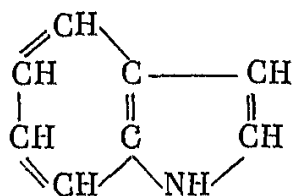
5. Производные акридина



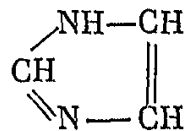
6. Производные изохинолина



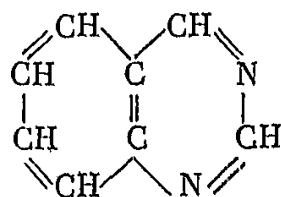
7. Производные индола



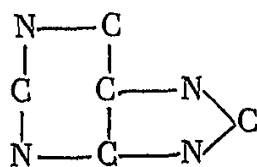
8. Производные имидазола



9. Производные хиназолина



10. Производные пурина



11. Стероидная группа алкалоидов.
12. Ациклические алкалоиды.
13. Алкалоиды не установленного строения.

Литература по химии алкалоидов

Литература по алкалоидам чрезвычайно обширна и разбросана в многочисленных химических и фармацевтических журналах. Существует, кроме того, ряд монографий и учебников, посвященных как химии алкалоидов в целом, так и отдельным их группам.

Ниже приводим список всех известных нам учебников и монографий.

1. Е. В. Шацкий. Учение о растительных алкалоидах, гликозидах и птоминах. Уч. зап. Казанского вет. ин-та, т. VI (1889).
2. А. А. Шмук. Химия табака и махорки. 2-е изд. 1948.
3. Brühl, Hjelt, Aschan. Die Pflanzenalkaloide. Braunschweig, 1900.
4. Henry. The Plant Alkaloids. 4-е изд. London, 1949.
5. A. Pictet. La constitution chimique des alcaloïds végétaux. Genève, 1888.
6. Wollenstein. Die Pflanzenalkaloide. 3-е изд. Berlin, 1922.
7. J. Schmidt. Erforschung der Konstitution der wichtigsten Alkaloide. Stuttgart, 1900.
8. J. Schmidt. Die Alkaloidchemie in d. Jahren 1900—1904, Stuttgart, 1904.
9. J. Schmidt. Die Alkaloidchemie in d. Jahren 1904—1907. Stuttgart, 1907.
10. J. Schmidt. Die Alkaloidchemie in d. Jahren 1907—1911. Stuttgart, 1911.
11. J. Schmidt. Alkaloide (Abderhalden. Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden, 1920). Berlin.
12. R. Saka. Alkaloide. Wien, 1927.
13. R. Saka. Alkaloide. Wien, 1932.
14. Winterstein, Trier. Die Pflanzenalkaloide. 2-е изд. Berlin, 1931.
15. Kappelmeyer. Konstitutionserforschung der Opiumalkaloide. 1912.
16. Small, Lutz. Chemistry of the opium-alkaloids. Washington, 1932.
17. Comanducci. Konstitution der China-alkaloide. Stuttgart, 1911.
18. Leger. Les alcaloïdes des quinquinas.
19. Schwyzer. Die Fabrikation der Alkaloide. Berlin, 1927.
20. E. Schmidt. Pharmazeutische Chemie. 1923, II, стр. 1644—2005, Braunschweig.
21. R. Manske. The Alkaloids. Academic Press. Inc., New York, I, 1950; II, 1952.
22. H. Boit. Fortschritte der Alkaloidchemie. Berlin, 1950.

Данные по анализу алкалоидов можно найти в:

1. Bauer. Analytische Chemie der Alkaloide. Verlag von Gebrüder Borntraeger, Berlin. 1921.
2. Allen's commercial organic analysis, VII, 5 (1929).
3. Klein. Handbuch der Pflanzenanalyse. 1934.

Сведения о фармакологическом действии алкалоидов можно найти в учебниках фармакологии. Из специальных монографий можно указать следующие:

1. Heffter. Handbuch der experimentellen Pharmacologie.
2. Fränkel. Arzneimittelsynthese. 5-е изд. Julius Springer, Berlin. 1927.
3. Oswald. Chemische Konstitution und pharmacologische Wirkung, 1924.
4. Lewin. Gifte und Vergiftungen. 1929. Verlag von Georg Stilke, Berlin.
5. Lewin. Phantastica. 1927.
6. Lewin. Die Pfeilgifte. Leipzig, 1923.
7. Perrot. Poisons de flèches et poisons d'épreuve.
8. Rouhier. Le peyotl. Gaston Doin, Paris, 1927.
9. H. W. Maier. La cocaïne. Payot, Paris, 1928.
10. Thoms. Betäubungsmittel und Rauschgifte. Berlin — Wien, 1929.
11. V. Reko. «Magische» Gifte Rausch und Betäubungsmittel der neuen Welt. Ferdinand von Enke Verlag, Stuttgart, 1936.

ОТДЕЛ ПЕРВЫЙ

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРРОЛИДИНА

Г. АЛКАЛОИДЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ПРОСТЫЕ ПИРРОЛИДИНОВЫЕ КОЛЬЦА

К этой группе относится небольшое число алкалоидов, а именно: г и г р и н, г и г р о л и н и к у с к г и г р и н (из кокаинового куста — *Erythroxylon Coca* Lam.) и к а р п а и н (из *Carica papaya* L.).

1. ГИГРИН $C_8H_{15}ON$

Этот алкалоид был найден Велером и Лоссеном в 1862 г. в листьях одной из разновидностей *Coca*, известной под названием «куско», произрастающей в диком виде в Южной Америке.

В 1939 г. гигрин был выделен Г. В. Лазурьевским из выюнка гаммадного — *Convolvulus hamadae* V. Petr.

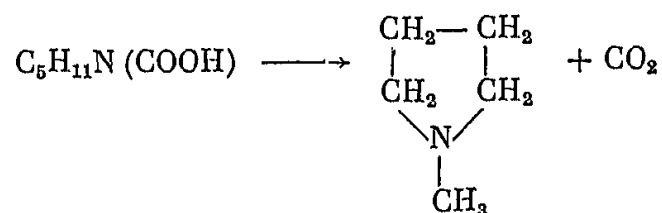
Физические свойства

Гигрин представляет собой бесцветную жидкость, темп. кип. 193—195° (при обычном давлении) или 92—94° (20 мм), $d_4 = 0,935$. Слабо вращает влево, $[\alpha]_D = -1,30^\circ$, летуч с водяными парами.

Химические свойства и строение

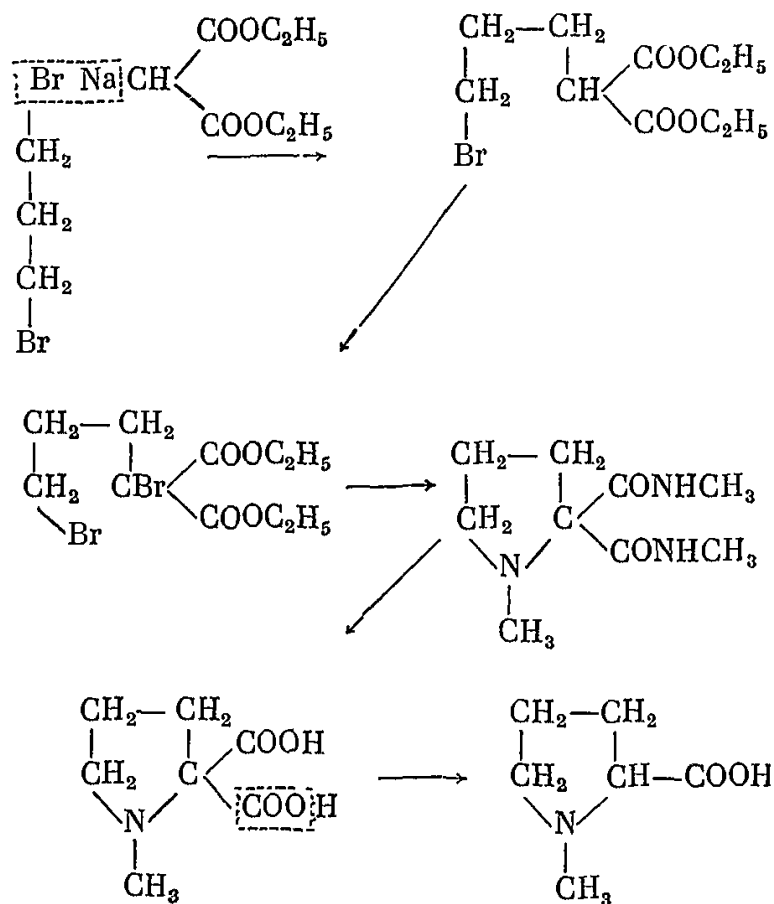
Кислородный атом находится в виде карбонильной группы, так как гигрин дает оксим. Сильное третичное основание.

При окислении гигрина хромовой кислотой получается кислота состава $C_6H_{11}O_2N$, получившая название гигриновой кислоты. При сухой перегонке она распадается на CO_2 и N-метилпирролидин. Отсюда ясно, что эта кислота является N-метилпирролидинкарбоновой кислотой

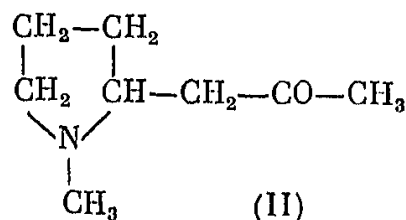
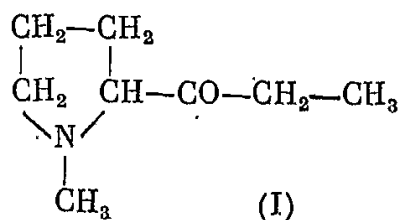


Так как теоретически мыслимы две пирролидинкарбоновые кислоты α и β , то строение гигриновой кислоты оставалось неясным до тех пор,

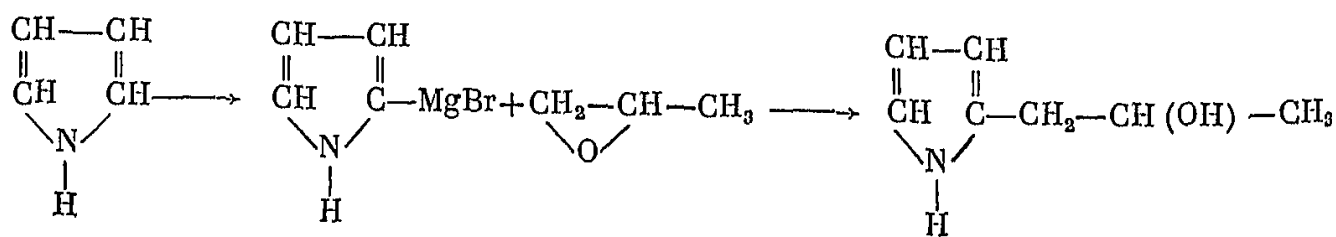
пока она не была получена синтетически. Для этого из Na-малонового эфира и $\text{BrCH}_2 \cdot \text{CH}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Br}$ был получен бромпропилмалоновый эфир, который бромированием по методу Зелинского — Фольгарта был превращен в α -бромированное производное, которое при действии метиламина дало метиламид N-метил- α - α -пирролидиндикарбоновой кислоты. Омылением последнего была получена N-метил- α -пирролидинкарбоновая кислота, оказавшаяся идентичной с гигриновой



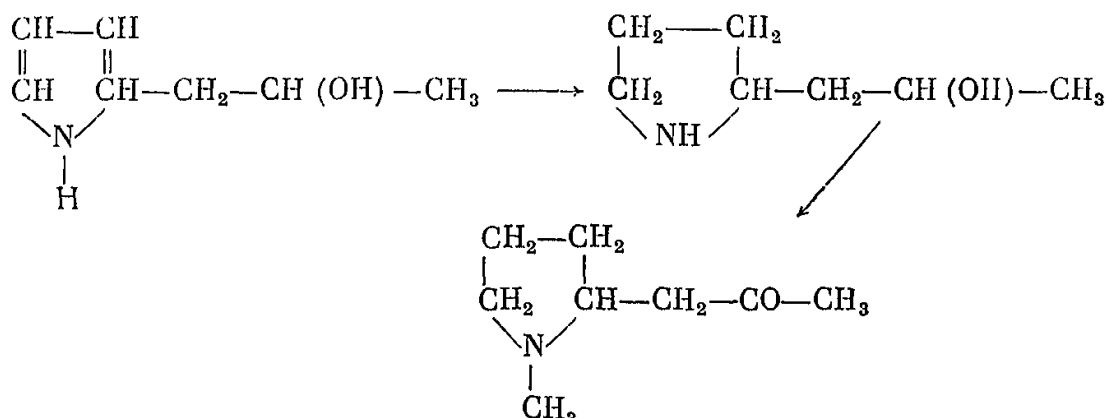
Сравнивая между собой состав гигриновой кислоты и гигрина и принимая во внимание кетонный характер последнего, легко видеть, что этот алкалоид должен быть одним из кетон $\bar{o}$ в, соответствующих гигриновой кислоте, а именно:



Вопрос о строении гигрина был разрешен путем синтеза, который показал, что ему соответствует вторая формула (II). Магнийорганическое производное пиррола дает при конденсации с окисью пропилен $\bar{o}$ вторичный спирт



При гидрировании этого вещества получается соответствующее производное пирролидина. При действии на последнее формальдегида происходит интересная реакция, заключающаяся в одновременном метилировании азота и окислении спиртовой группы в кетонную. При этом образуется основание, идентичное с гигрином (реакция К. Гесса)

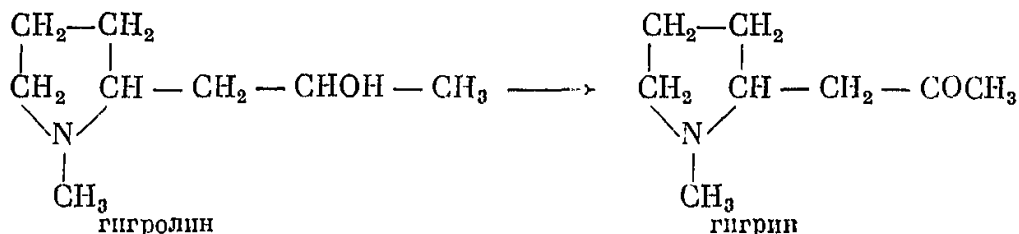


2. ГИГРОЛИН $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{ON}$

Г и г р о л и н выделен Шпетом и Киттелем [1] в 1943 г. из маточников после отделения кокаина.

Физические и химические свойства, строение

Гигролин плавится при $33-34^\circ$, $[\alpha]_D = -63,2^\circ$ (H_2O). Растворим в воде и в органических растворителях. Дает ряд солей: хлораурат, темп. пл. $114-115^\circ$, хлороплатинат, темп. пл. $150-152^\circ$ (с разл.). При окислении хромовой кислотой получается неактивный гигрин. Таким образом, гигролин отличается от гигрина только тем, что в нем вместо карбонильной группы гигрина содержится гидроксильная группа.



Л и т е р а т у р а

1. E. Späth, F. Kittel. Ber., 76, 942 (1943).

3. КУСКГИГРИН $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{ON}_2$

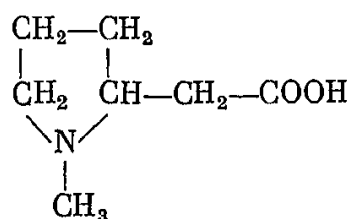
Кускгигрин был найден Либерманом в 1889 г. в листьях «куско» (*Erythroxylon Coca* Lam.). В 1938 г. он был выделен Г. В. Лазурьевским [1] из выюнка гаммадного — *Convolvulus hamadae* V. Petr., а в 1949 г. — А. А. Коноваловой и Н. Исмаиловым из надземных частей выюнка линейного — *C. linneatum*. В последнее время кускгигрин был найден М. С. Рабинович и Р. А. Коноваловой [2] в корнях гималайской скополии — *Anisodus luridus* Link.

Физические свойства

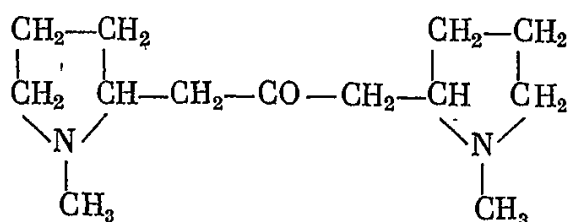
Кускгигрин представляет собой бесцветное масло, разлагающееся при перегонке под атмосферным давлением, темп. кип. 185° (32 мм), $d_4 = 0,9767$; оптически неактивен. Легко растворим в воде и дает с нею кристаллический гидрат $C_{13}H_{24}ON_2 + 3\frac{1}{2}H_2O$, темп. пл. $40-41^{\circ}$.

Химические свойства и строение]

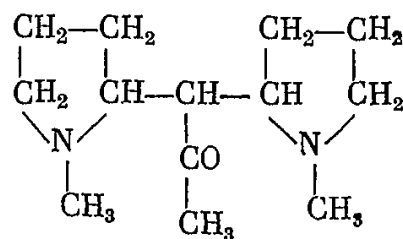
Сильное двухкислотное, двутретичное основание; при его окислении получается гигриновая кислота, что указывает на близость его к гигрину. Кислородный атом находится в виде кетогруппы, так как алкалоид дает оксим и семикарбазон. При нагревании со спиртовой щелочью получается гигрин. При окислении окисью азота в присутствии C_2H_5ONa получается гомогигриновая кислота



На основании этих соображений для кускгигрина были предложены две формулы



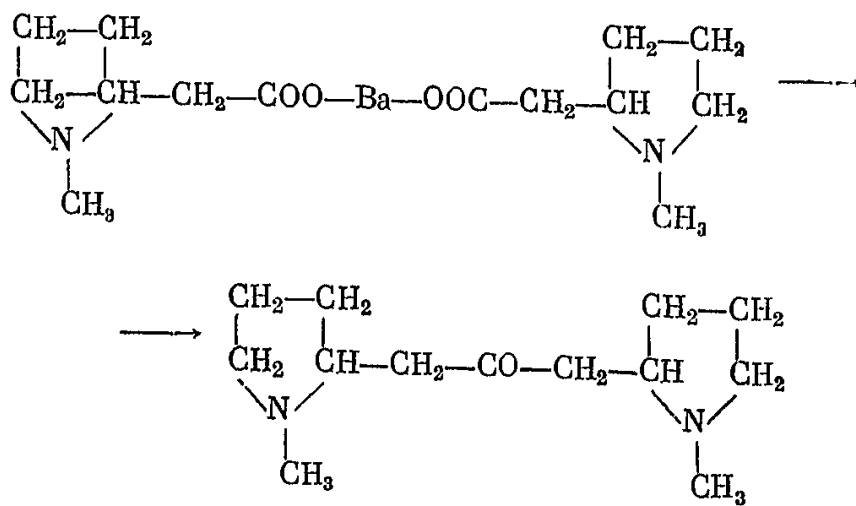
(I)



(II)

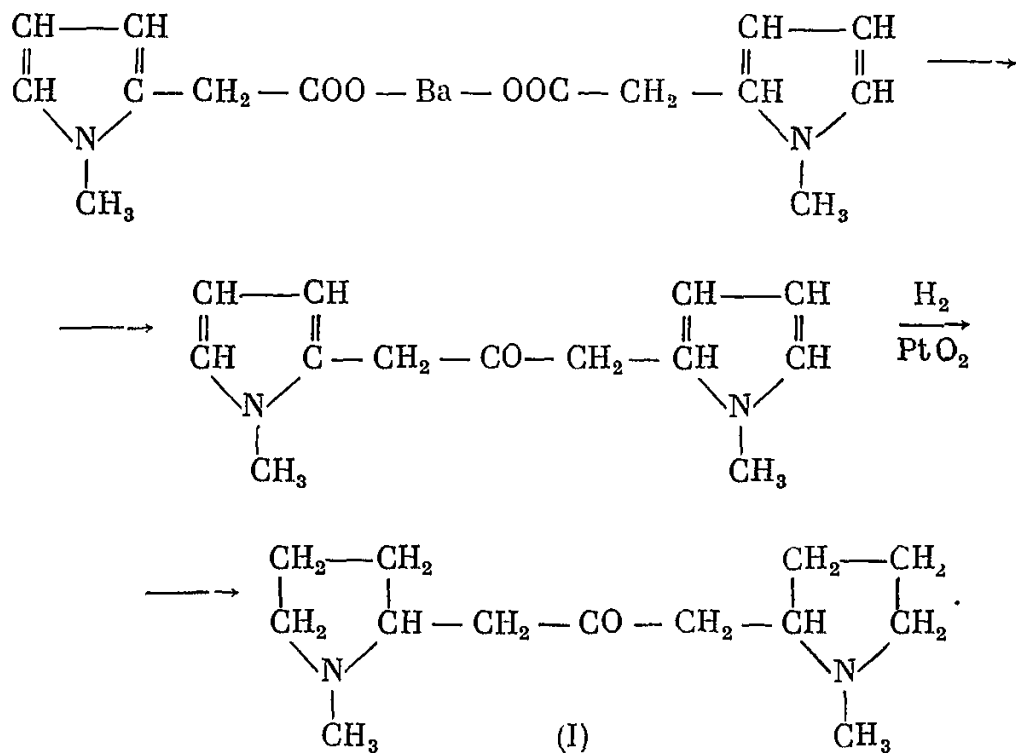
Эти формулы хорошо объясняют образование гигриновой и гомогигриновой кислот. Окончательный выбор между ними был сделан на основании синтеза.

Синтез кускгигрина. Синтез кускгигрина был проведен Г. В. Лазурьевским на основании хорошо известной реакции получения кетонов путем сухой перегонки солей кислот. Кускгигрин получен сухой перегонкой бариевой соли гомогигриновой кислоты по схеме

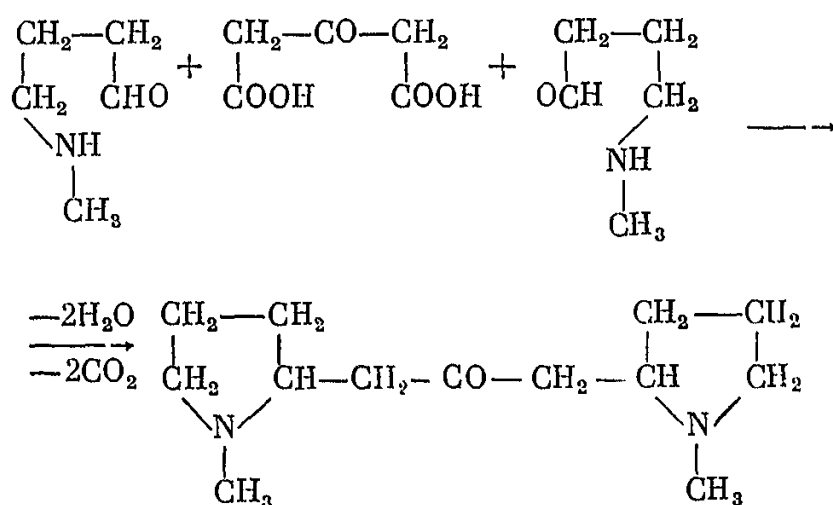


В недавнее время осуществлен второй синтез кускгигрина [3, 4].

Бариевая соль 1-метил-2-пирролуксусной кислоты нагревалась под уменьшенным давлением. Полученный 1-3-бис(N-метил 2-пирролпропанон) был прогидрирован в присутствии PtO_2 в ледяной уксусной кислоте; в этих условиях карбонильная группа не восстанавливалась. Из продуктов гидрирования выделено основание, идентичное с кускгигрином. Схема синтеза:



Кускгигрин был также получен из ацетондикарбоновой кислоты и двух молекул γ -метиламиномасляного альдегида [5]:



Таким образом, строение кускгигрина выражается формулой (I).

Л и т е р а т у р а

1. Г. В. Лазурьевский. Труды Узбекского гос. ун-та, XV, 43 [1939].
2. М. С. Рабинович, Р. А. Кополова. Журн. общ. химии, 16, 2121 (1946).

3. E. Späth, H. Turppu. Monatsh., 79, 119 (C. A., 8795, 1948).
4. H. Rapoport, Jorgensen. J. Org. Chem., 14, 664 [1949].
5. E. Anet, G. Hughes, E. Ritchie. Nature, 163, 289 [1949].

4. КАРПАИН $C_{14}H_{25}O_2N$

Карпайн был открыт Гресгофом в 1890 г. в листьях растения *Carica papaya* L. (сем. кариковых — *Caricaceae*) с острова Явы. В 1914 г. Вестер нашел тот же алкалоид в растении *Vasconcella hastata* Solms — Laub. (того же семейства). Содержание алкалоида в листьях очень мало (всего 0,02—0,03%, иногда оно доходит до 0,07%).

Физические свойства

Карпайн кристаллизуется в моноклинических призмах, темп. пл. 121° , темп. кип. $215\text{—}235^\circ$ (в вакууме), $[\alpha]_D = +21,55^\circ$ (в спиртовом растворе). Нерастворим в воде, легко растворим в обычных органических растворителях.

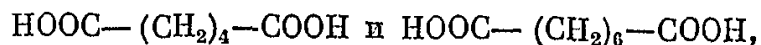
Химические свойства и строение

Карпайн дает ряд кристаллических солей, например хлоргидрат $C_{14}H_{25}O_2N \cdot HCl$, кристаллизующийся из воды в иглах, и хлораурат $C_{14}H_{25}O_2N \cdot HAuCl_4$, кристаллизующийся из спирта в желтых иглах; темп. пл. 205° . Карпайн является вторичным основанием и дает нитрозокарпайн (темп. пл. $144\text{—}145^\circ$) и метилкарпайн (темп. пл. 71°). Не содержит ни гидроксильной, ни метоксильной группы.

При действии кислот и щелочей карпайн присоединяет 1 молекулу воды с образованием аминокислоты $C_{14}H_{27}O_3N$, названной карпамовой кислотой (темп. пл. 224°); последняя тоже дает нитрозамин, т. е. азот остается вторичным.

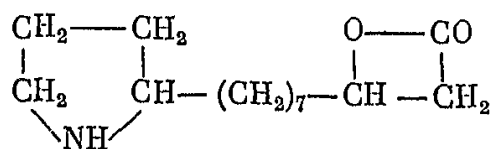
В образовании этой кислоты азот, следовательно, не участвует, она ведет себя, как лактон. При дегидрировании карпайна (нагреванием с селеном) происходит отщепление четырех атомов водорода с образованием пиррольного производного $C_{14}H_{21}O_2N$, названного карпирином. Это показывает, что карпайн является производным пирролидина.

При окислении карпайна перманганатом были получены азелаиновая и пробковая кислоты

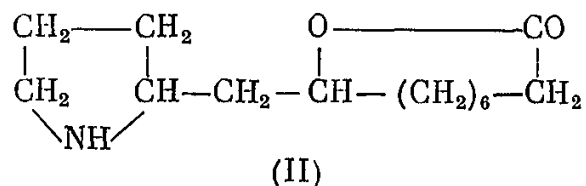


что показывает наличие углеродной цепи, имеющей по крайней мере 8 углеродных атомов. Так как из карпамовой кислоты путем отнятия воды не удастся обратно получить карпайна, то он, вероятно, не является ни γ -, ни δ -лактоном, которые, как известно, легко образуются из соответствующих оксикислот.

На основании этих данных, которые явно недостаточны для точного установления структуры, Барджер предлагает следующую ориентировочную формулу (I):

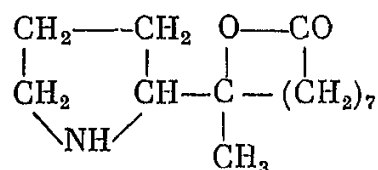


но указывает при этом, что мыслима и формула (II),



происходящая от лактона с многочленным кольцом. Такие многочленные кольца были найдены в довольно многочисленных природных веществах и оказались вполне устойчивыми.

Дальнейшее изучение вопроса привело в 1937 г. Барджера, Робинсона и др. [1] к необходимости видоизменить прежнюю и предложить для карпаина новую формулу



Было установлено, что карпаин и некоторые продукты его распада содержат С-метильную группу. При нагревании карпамовой кислоты с HJ и красным фосфором при 320° отщепляется азот и образуется углеводород состава C₁₄H₂₈ или C₁₄H₃₀, содержащий С-метильную группу. При гофманском распаде карпаина с последующим каталитическим гидрированием получено безазотистое вещество — лактон, состава C₁₄H₂₈O₃, при гидролизе превращающийся в кислоту C₁₃H₂₆(OH)COOH, содержащую только одну С-метильную группу. Это показывает, что боковая цепь карпаина должна быть в α-положении пирролидинового кольца. Если бы она была в β-положении, то в безазотистом веществе должна была бы появиться еще одна С-метильная группа.

Кроме того, карпамовая кислота при окислении ее хромовой кислотой не образует кетокислоты, что указывает на третичный, а не на вторичный характер гидроксильной группы.

Однако указанная выше формула противоречит новейшим литературным данным [2]. При проведении гофманского распада с последующим гидрированием после каждой стадии распада и омылении полученного при этом безазотистого вещества удалось получить кислоту состава C₁₄H₂₈O₂, не содержащую гидроксильной группы. Эта кислота оказалась идентичной с миристиновой. Получение миристиновой кислоты указывает, что углеродный скелет карпаина состоит из нормальной цепи.

Таким образом, вопрос о строении карпаина до сих пор еще полностью не выяснен.

Л и т е р а т у р а

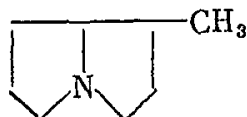
1. G. Barger, R. Robinson и др. J. Chem. Soc., 711 (1937).
2. H. Rapoport, Baldridge. J. Am. Chem. Soc., 73, 343 (1951).

Фармакологические свойства

Алкалоиды этой группы фармакологически мало исследованы. Имеются указания, что карпаин угнетает центральную нервную систему и сердце и что он оказывает губительное влияние на амебы.

II. АЛКАЛОИДЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ДВА КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРРОЛИДИНОВЫХ КОЛЬЦА

ГРУППА ПРОИЗВОДНЫХ 1-МЕТИЛПИРРОЛИЗИДИНА (ГЕЛИОТРИДАНА)



Группа производных 1-метилпирролизидина охватывает большое число алкалоидов (более 40), выделенных из растений сем. сложноцветных — *Compositae*, бурачниковых — *Borraginaceae*, бобовых — *Leguminosae* и санталовых — *Santalaceae*.

Большинство алкалоидов этой группы выделено из крестовника *Senecio* и имеет состав $C_{18}H_{23-27}O_{5-7}N$. Из них ценным лекарственным веществом признан платифиллин.

Большим достижением советских ученых было изучение строения основного скелета (гелиотридана) и строения алкалоидов сем. бурачниковых (Г. П. Меньшиков и сотрудники), а также установление принадлежности алкалоидов крестовника к производным гелиотридана (Р. А. Коновалова и А. П. Орехов). Тем самым была установлена связь между алкалоидами, выделенными из растений сем. бурачниковых и сложноцветных.

Вопрос о химическом строении алкалоидов крестовника *Senecio*, оставшийся долгое время невыясненным, в основном был разрешен только в последнее время.

Алкалоиды этой группы представляют собой сложные эфиры, распадающиеся при омылении на аминоспирты (гелиотридин, ретронецин, платинецин и др.) и кислоты (гелиотриновая, сенециониновая, ретронециновая и многие др.).

Характерным для этих алкалоидов является нахождение их в некоторых растениях в виде N-окисей. Количество последних сильно меняется в зависимости от времени вегетации.

Так как 1-метилпирролизидин имеет 2 асимметрических центра, обуславливающих существование четырех стереоизомеров, найденных среди природных алкалоидов, основания этой группы могут быть разделены на производные *l*-гелиотридана, *d*-гелиотридана, псевдогелиотридана и *l*-псевдогелиотридана.

I. ПРОИЗВОДНЫЕ *l*-ГЕЛИОТРИДАНА

1. ГЕЛИОТРИН $C_{16}H_{27}O_5N$ И ЛАЗИОКАРПИН $C_{21}H_{33}O_7N$

Гелиотрин и лазиокарпин были выделены Г. П. Меньшиковым [1] в 1932 г. из среднеазиатского растения гелиотропа пушистоплодного — *Heliotropium lasiocarpum* Fisch et Mey (сем. бурачниковых — *Borraginaceae*). Сухая трава этого растения содержит около 0,3—0,4% гелиотрина и 0,03% лазиокарпина.

В 1947 г. С. Ю. Юнусов и Г. П. Сидякин [2] в семенах этого растения установили присутствие N-окиси гелиотрина и N-окиси лазиокарпина.

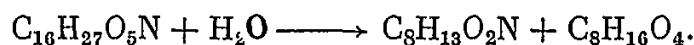
Физические свойства

Г е л и о т р и н — кристаллизуется из ацетона в бесцветных призмах, темп. пл. $125-126^\circ$, $[\alpha]_D = -75^\circ$ (CHCl_3). Легко растворим в спирте и хлороформе, труднее в воде и бензоле, трудно растворяется в эфире. Дает ряд кристаллических солей: пикрат, темп. пл. $237-238^\circ$, пикролонат, темп. пл. $152-153^\circ$, и хлораурат, темп. пл. $199-200^\circ$.

Л а з и о к а р п и н — кристаллизуется из петролейного эфира в бесцветных листочках, темп. пл. $94-95^\circ$, $[\alpha]_D = -4,6^\circ$ ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). Трудно растворим в воде, легко в спирте, бензоле и эфире.

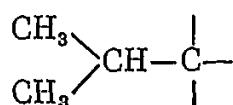
Химические свойства и строение

Г е л и о т р и н $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}$ — сильное основание. Моментально обесцвечивает KMnO_4 в сернокислой среде. Дает явную реакцию на присутствие пиррола, не содержит N-метильной группы. Имеет характер сложного эфира и при нагревании со щелочами распадается на аминоспирт — гелиотридин и гелиотриновую кислоту по схеме:

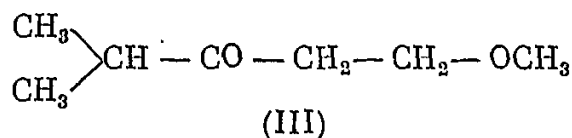
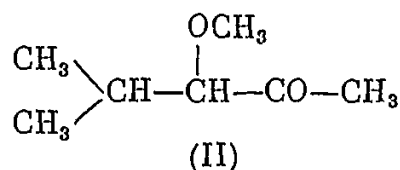
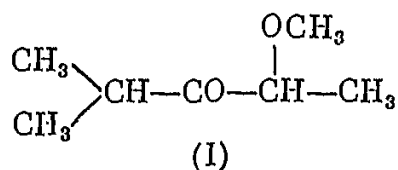


Строение гелиотриновой кислоты. Гелиотриновая кислота $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{O}_4$ кристаллизуется из смеси бензола и петролейного эфира в бесцветных призмах, темп. пл. $92-94^\circ$, $[\alpha]_D = -12^\circ$ (в воде). Является ненасыщенной монокарбоновой кислотой и содержит метоксильную и спиртовую гидроксильную группу. Формула ее может быть, таким образом, возвращена в $\text{C}_6\text{H}_{11}(\text{OH})(\text{OCH}_3)(\text{COOH})$.

При нагревании гелиотриновой кислоты с перекисью свинца в растворе разбавленной фосфорной кислоты она претерпевает характерный для α -оксикислот распад. При этом выделяется CO_2 и получается оптически активное вещество $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_2$, $[\alpha]_D = +22,5^\circ$ со свойствами кетона. При окислении этого кетона KMnO_4 выделена кислота $\text{C}_4\text{H}_8\text{O}_2$, идентичная с изомасляной кислотой. Образование этой кислоты указывает на присутствие в молекуле кетона группы

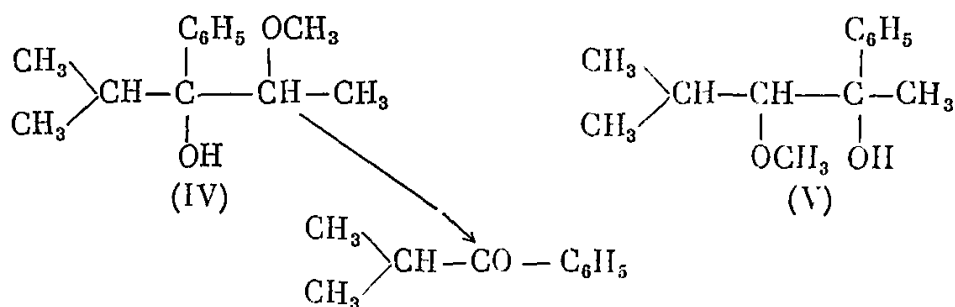


Это ограничивает строение кетона тремя возможными формулами (I—III):



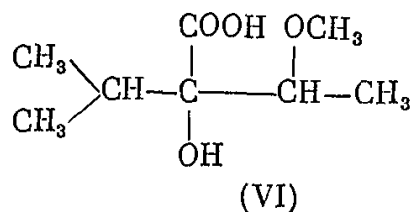
Формула (III), не имеющая асимметрического атома углерода, исключается, так как кетон оптически активен. Выбор между двумя оставшимися формулами был сделан следующим путем: при действии магнийбромбензола на кетон получается третичный спирт. В зависимости от строения кетона

спирт может иметь строение 2-метил-3-окси-3-фенил-4-метоксипентана (IV) или 2-метил-3-метокси-4-окси-4-фенилпентана (V):



При окислении этого третичного спирта был получен фенилизопропилкетон, который мог образоваться только, если принять для строения спирта формулу (IV).

Таким образом, установлено, что гелиотриновая кислота имеет строение 2-метил-3-окси-4-метокси-4-фенилпентан-3-карбоновой кислоты (VI)



Строение гелиотридина. Второй осколок, полученный при омылении гелиотрина, — гелиотридин $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ кристаллизуется из ацетона в иглах, темп. пл. $116-118^\circ$, $[\alpha]_D = +31^\circ$. Содержит две спиртовые гидроксильные группы и двойную связь. Атом азота имеет третичный характер. При действии тионилхлорида на гелиотридин происходит замена обеих гидроксильных групп на атом хлора с образованием неустойчивого дихлорпроизводного $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{N}$, переходящего при каталитическом гидрировании в монохлоргелиотридан $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{ClN}$ — насыщенное жидкое основание, темп. кип. $84-85^\circ$ (10 мм), $[\alpha]_D = -133,5^\circ$.

При действии на монохлоргелиотридан метилата натрия отщепляется HCl и образуется гелиотриден $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}$ — бесцветная жидкость ненасыщенного характера, темп. кип. $54-55^\circ$ (12 мм), $[\alpha]_D = -10,5^\circ$. При гидрировании гелиотриден дает насыщенный гелиотридан $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}$ — жидкое основание, темп. кип. $169-170^\circ$, $[\alpha]_D = -68,5$. Дает пикрат, темп. пл. 236° , пикролонат, темп. пл. $152-153^\circ$, и хлораурат, темп. пл. $199-200^\circ$.

Гелиотридан был получен также в результате других превращений гелиотрина. При каталитическом гидрировании гелиотрина происходит присоединение двух атомов водорода к двойной связи и, кроме того, замещение этерифицированного гидроксила на водород. При этом образуются насыщенное основание оксигелиотридан $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ON}$ и гелиотриновая кислота.

Оксигелиотридан, темп. пл. $62-64^\circ$, является сильным основанием, содержит только одну гидроксильную группу. При нагревании его с концентрированной серной кислотой происходит отщепление гидроксильной группы и образование ненасыщенного гелиотридена $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}$. Последний при каталитическом гидрировании легко переходит в гелиотридан, темп. кип. $167-168^\circ$ (760 мм), пикрат, темп. пл. 236° , $[\alpha]_D = -99,5^\circ$, по схеме

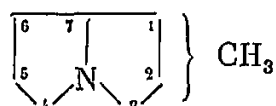


Различие величины вращения гелиотрида (30°) зависит, повидимому, от примеси в нем псевдогелиотрида, удельное вращение которого равно — 8,25°.

Строение гелиотрида. Гелиотридан представляет собой полностью гидрированный бициклический скелет гелиотрина и многих других алкалоидов, поэтому выяснение его строения представляло большой интерес и протекало в нескольких направлениях.

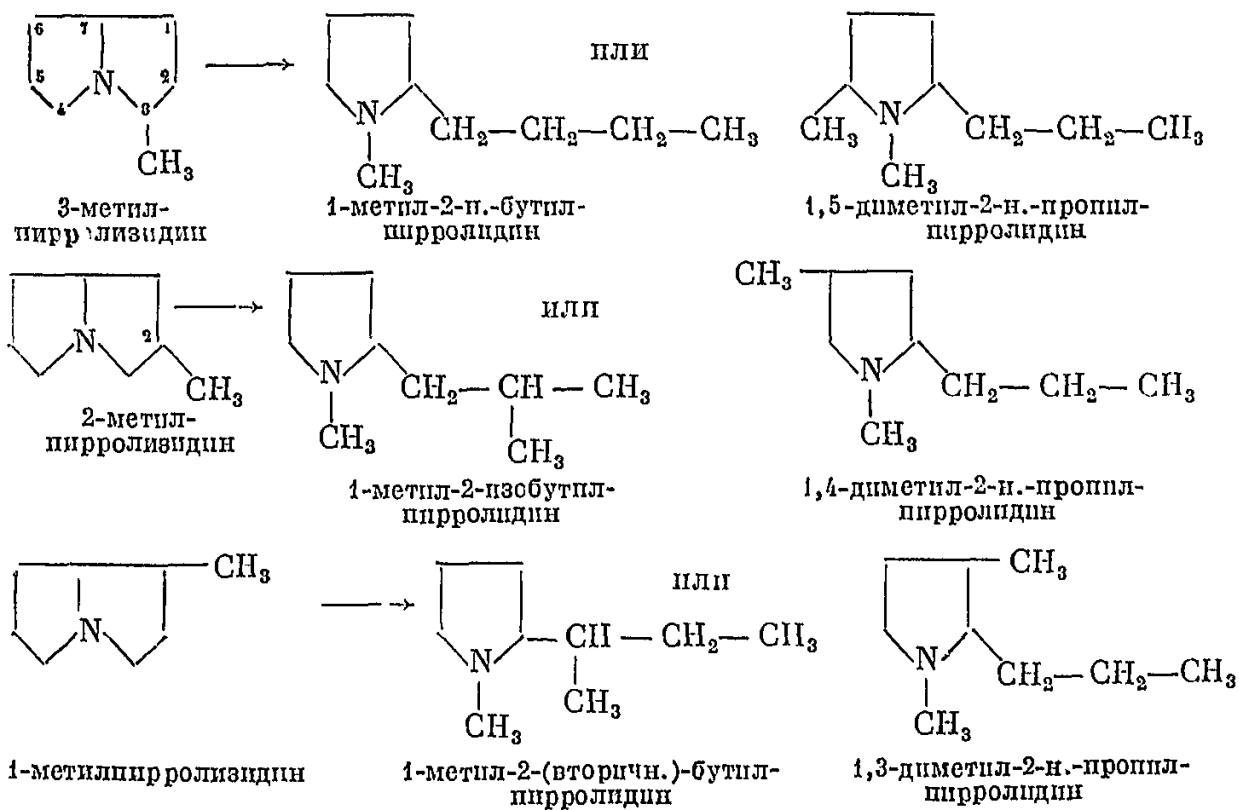
Для определения характера обоих циклов, входящих в молекулу гелиотрида, был проведен его *гофманский распад* с последующим гидрированием. После первой стадии распада иодметилата гелиотрида было получено дес-основание, переходящее при гидрировании в *l*-дигидро-дес-N-метилгелиотридан $C_9H_{19}N$. Последний при дегидрировании теряет 4 атома водорода, образуя оптически неактивное вещество, имеющее свойства основания ряда пиррола $C_9H_{15}N$, переходящее при гидрировании в *dl*-дигидро-дес-N-метилгелиотридан. Таким образом, было доказано наличие одного пирролидинового кольца в гелиотридане.

При исследовании продуктов, полученных при перегонке гелиотрида с цинковой пылью, не было установлено присутствие пиридиновых оснований. Эти данные позволили Г. П. Меньшикову предположить, что гелиотридан построен из двух конденсированных пирролидиновых колец, получивших название пирролизидина. Гелиотридан является метильным производным пирролизидина и имеет строение

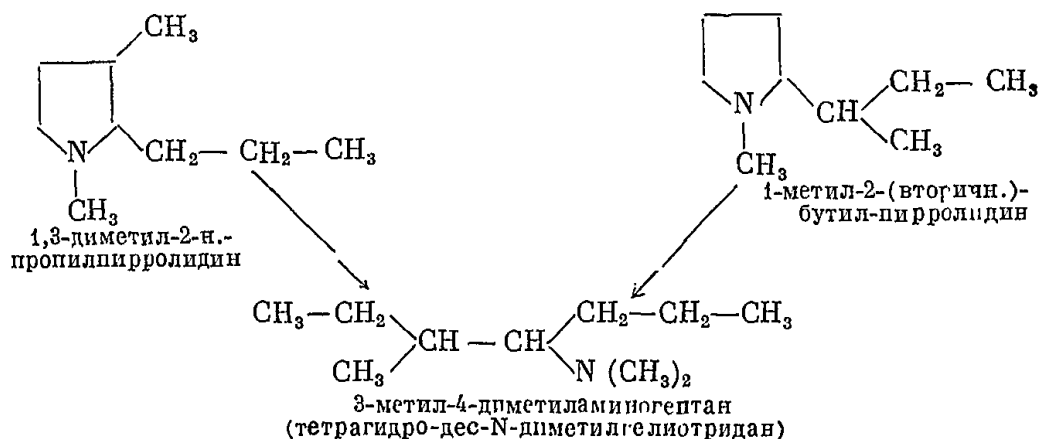


Что касается положения метильной группы, то она может занимать любое место у углеродного атома пирролизидина за исключением положения 7, так как в последнем случае невозможно было бы провести дегидрирование дес-N-метилпирролизидина.

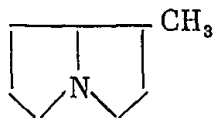
Строение дигидро-дес-N-метилпирролизидина может быть выражено одной из шести теоретически возможных формул в зависимости от положения метильной группы и места разрыва пирролизидинового цикла:



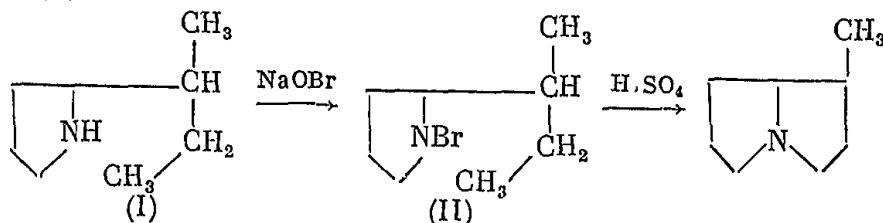
Все указанные производные пирролидина были синтезированы; при этом оказалось, что 1,3-диметил-2-н.-пропилпирролидин идентичен с дигидро-дес-N-метилпирролизидином. Отсюда следует, что дигидро-дес-основание должно иметь строение 1,3-диметил-2-н.-пропилпирролидина. Кроме того, 1,3-диметил-2-н.-пропилпирролидин подвергался гофманскому распаду с последующим гидрированием; при этом был выделен тетрагидро-дес-N-диметилгелиотридан, идентичный с полученным аналогичным путем из 1-метил-2-вторично-бутилпирролидина



Получение одного и того же тетрагидро-дес-диметилгелиотридана из указанных пирролидиновых производных, которые могли образоваться только из 1-метилпирролизидина, показывает, что он имеет строение 3-метил-4-диметиламиногептана, и, следовательно, метильная группа в гелиотридане занимает положение 1.

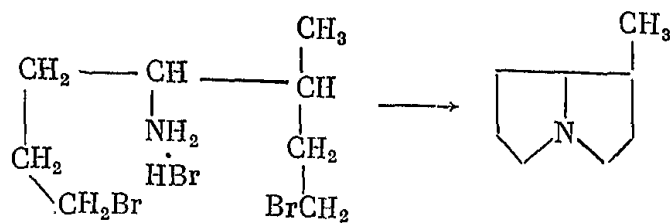


Синтез гелиотридана. Этот синтез был осуществлен в 1936 г. Г. П. Меньшиковым [1] по следующей схеме: действием гипобромита натрия на 2-вторично-бутилпирролидин (I) получается бромид (II). Это вещество при нагревании с концентрированной H_2SO_4 циклизуется с образованием *dl*-1-метилпирролизидина



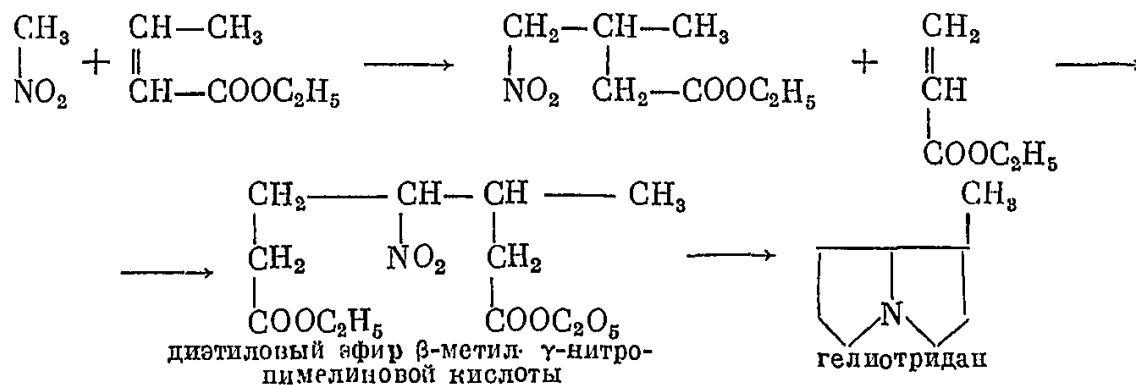
Пикрат полученного основания плавится при $234-236^\circ$, не дает понижения температуры плавления при смешении с пикратом *l*-гелиотридана.

Второй синтез гелиотридана был проведен Прелогом и Заланом [3] аналогично синтезу бициклических аминов: 1,7-дибром-4-амино-3-метилгептанбромгидрат обрабатывался разбавленной щелочью; при этом происходила циклизация с образованием *dl*-гелиотридана



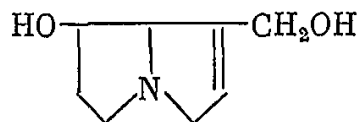
Так как гелиотридан содержит два асимметрических атома углерода, можно было рассчитывать на получение двух диастереомерных рацематов; однако при данной реакции был получен только один рацемат.

Третий синтез гелиотрида был проведен Леонардом [4]. Конденсацией нитрометана с этиловым эфиром кротоновой кислоты было получено вещество, дающее с эфиром акриловой кислоты диэтиловый эфир β -метил- γ -нитропимелиновой кислоты. Этот эфир переходит при восстановительной циклизации в присутствии меднохромового катализатора в смесь рацематов гелиотрида, которую удалось разделить на *dl*-гелиотридан и *dl*-псевдогелиотридан.

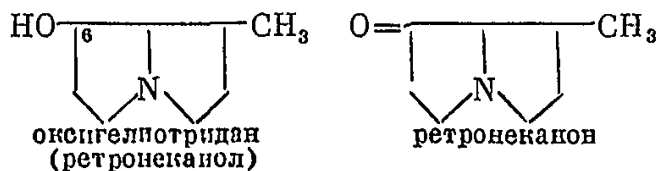


Для установления строения гелиотридина — продукта омыления гелиотрина — оставалось выяснить положение гидроксильных групп и двойной связи. Гелиотридин является веществом, очень близким по свойствам ретронецину (см. стр. 48).

В самое последнее время (1949) Г. П. Меньшиковым и А. Д. Кузовковым [5] было экспериментально доказано, что гелиотридин $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}(\text{OH})_2$ является, действительно, диастереомером ретронецина, для которого установлено строение



Положение гидроксильных групп в гелиотридине было доказано, аналогично ретронецину [6] следующим путем: оксигелиотридан $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}(\text{OH})$, полученный восстановлением гелиотрина, окислялся до аминокетона, который оказался идентичным с ретронеканом. Последний раньше был получен из ретронеканола, в котором гидроксильная группа находится у углеродного атома 6. Следовательно, в оксигелиотридане гидроксильная группа занимает тоже положение 6



Положение второй легко подвижной гидроксильной группы было доказано тем, что при гидрировании гелиотридина с Ni-Ренея 2 атома водорода присоединяются к двойной связи и получается насыщенное соединение, названное диоксигелиотриданом, изомерное платинецину (см. стр. 55). Диоксигелиотридан в результате целого ряда реакций был превращен в аминоспирт, идентичный с изоретронеканолом (см. стр. 49).

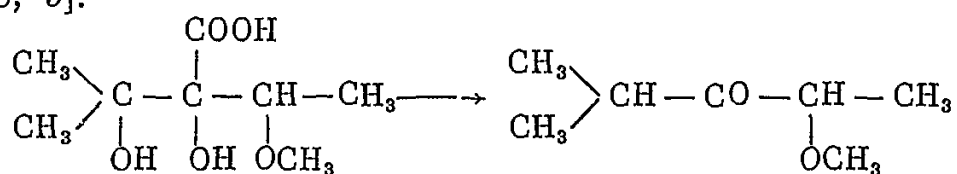


Эти реакции показывают, что лазиокарпин является производным гелиотридина, в котором первичноспиртовая гидроксильная группа этерифицирована лазиокарпиновой кислотой, а вторичноспиртовая — ангеликовой кислотой.

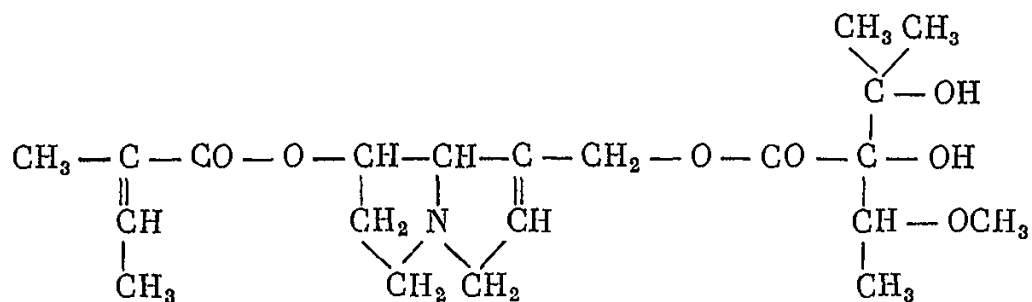
Строение лазиокарпиновой кислоты. Лазиокарпиновая кислота содержит два гидроксила, метоксил и карбоксильную группу. Отсюда формула его может быть развернута в $C_6H_{11}(OH)_2(OCH_3)COOH$. Если сравнить эту формулу с гелиотриновой кислотой — $C_6H_{11}(OH)(OCH_3)COOH$, легко видеть, что лазиокарпиновая кислота содержит на один гидроксил больше, чем гелиотриновая кислота. При окислении лазиокарпиновой кислоты хромовой кислотой образуются ацетон и уксусная кислота, что указывает на наличие в молекуле С-метильной и $\begin{matrix} CH_3 \\ >C- \\ CH_3 \end{matrix}$ группы.

При нагревании с перекисью свинца лазиокарпиновая кислота подобно гелиотриновой кислоте претерпевает характерный для α -оксикислот распад. При этом выделяется CO_2 и образуется вещество состава $C_7H_{14}O_3$, содержащее карбонильную группу. При нагревании лазиокарпиновой кислоты на $180-190^\circ$ отщепляются вода, углекислота и получается 2-метил-4-метоксипентан-3-он, полученный ранее при распаде гелиотриновой кислоты.

Отсюда вытекает, что лазиокарпиновая кислота имеет следующее строение [8, 9]:



Строение лазиокарпина выражается следующей формулой:



Л и т е р а т у р а

1. Г. П. Меньшиков. Ber., 65, 974 [1932]; 66, 875 [1933]; 68, 1051, 1555 [1935]; Изв. АН СССР, 969, 1802 (1936).
2. С. Ю. Юнусов, Г. П. Сидякин. Докл. АН Узб. ССР, 3 (1950).
3. V. Prelog, Z. Anal. Chem., 27, 531 (1944).
4. N. Leonard, Felley. J. Am. Chem. Soc., 71, 1758 (1949).
5. Г. П. Меньшиков, А. Д. Кузовков. Журн. общ. химии, 19, 1702 (1949).
6. R. Adams, E. F. Rogers. J. Am. Chem. Soc., 63, 228, 537 (1941).
7. Г. П. Меньшиков, Е. С. Жданович. Ber., 69, 1110, 1799 (1936).
8. А. Д. Кузовков. Диссертация (1948).
9. L. Drummond. Nature, 167, 41 (1951).

2. СЕНЕЦИОНИН $C_{18}H_{25}O_5N$

Сенеционин был выделен из многих видов крестовника. В 1895 г. он был открыт Гранвалем и Лажу в крестовнике обыкновенном — *Senecio vulgaris* L., произрастающем повсеместно в Европе и Азии.

В 1949 г. сенеционин был выделен Р. А. Коноваловой из кавказского вида *S. condollianus* и Адамсом из *S. cineraria* [1].

Алкалоид а у р е и н, выделенный ранее из *S. aureus*, оказался идентичным с сенеционином [2, 3].

Физические и химические свойства

Сенеционин кристаллизуется из спирта или из хлороформа, темп. пл. $232-233^\circ$, $[\alpha]_D = -55,6^\circ$ (CHCl_3). Дает нитрат, темп. пл. 214° , $[\alpha]_D = -34,2^\circ$ (H_2O), пикрат, темп. пл. 191° , хлораурат, темп. пл. 186° , и иодметилат, темп. пл. 249° .

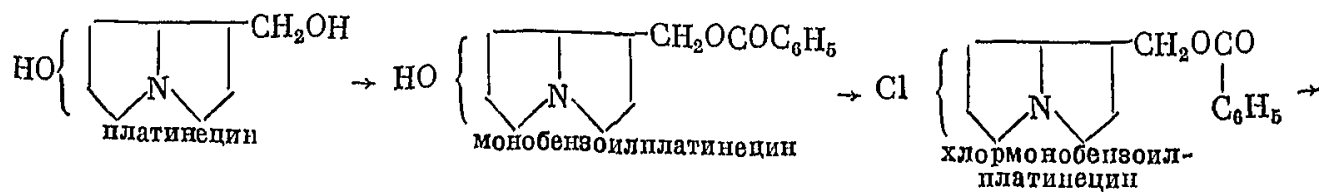
При нагревании сенеционина со спиртовой щелочью получается аминоспирт — ретронецин $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ и транс-сенециониновая кислота, темп. пл. $151-152^\circ$; при нагревании с баритовой водой образуется также ретронецин и цис-сенециониновая кислота, темп. пл. 141° , переходящая при нагревании с соляной кислотой в лактоносенециониновую кислоту, темп. пл. 156° (см. стр. 54).

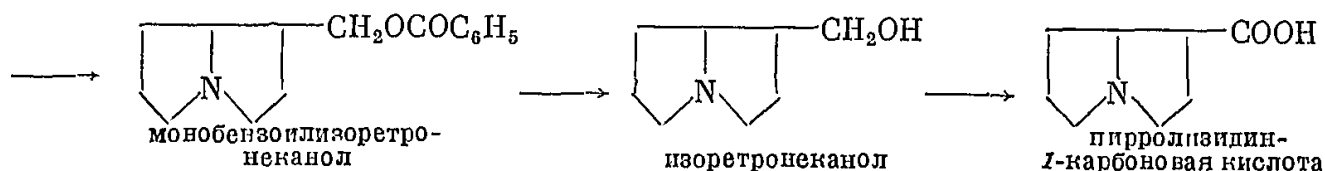
Строение ретронецина. Ретронецин $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ — продукт щелочного распада сенеционина, ретрорсина и многих других алкалоидов крестовника — *Senecio*, темп. пл. 121° , $[\alpha]_D = +49,3^\circ$ ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). Дает кристаллический хлоргидрат, темп. пл. $161-162^\circ$. Ненасыщенное третичное основание, не содержит N-метильной группы. Оба кислородных атома находятся в виде двух гидроксильных групп, что подтверждается получением диацетильного производного. При каталитическом гидрировании ретронецина или его диацетильного производного происходит присоединение двух атомов водорода к двойной связи и замена одной из гидроксильных групп на водород с образованием вещества $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}(\text{OH})$, названного ретронеканолом; темп. пл. $98-99^\circ$, $[\alpha]_D = -95,6^\circ$ (CHCl_3). При действии серной кислоты ретронеканол отщепляет молекулу воды и дает ненасыщенное основание $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}$, оказавшееся идентичным с гелиотриденом, переходящим при гидрировании в насыщенный гелиотридан $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}$, полученный аналогичным путем из гелиотрина [4].

При каталитическом гидрировании с Ni-Ренея в определенных условиях к двойной связи ретронецина присоединяются только 2 атома водорода и образуется насыщенное основание $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$, оказавшееся идентичным с платинецином, полученным при гидролизе платифиллина (см. стр. 53) [5, 6].

Таким образом, ретронецин отличается от платинецина наличием двойной связи. Изучение строения обоих нецинов шло параллельно.

Платинецин $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}(\text{OH})_2$ дает монобензоильное производное, содержащее одну гидроксильную группу. При действии тионилхлорида происходит замена гидроксильной группы на атом хлора. В полученном таким образом хлориде монобензоилплатинецина [4], при восстановлении хлор заменяется на водород. Полученное вещество после омыления дает основание $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}(\text{OH})$, названное изоретронеканолом; темп. пл. $39-40^\circ$, $[\alpha]_D = -78,2^\circ$. Получение пирролизидин-карбоновой кислоты $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$, при окислении изоретронеканола хромовой кислотой, доказывает, что в платинецине, а следовательно, и ретронецине имеется одна первичноспиртовая группа, переходящая при окислении в карбоксильную по схеме

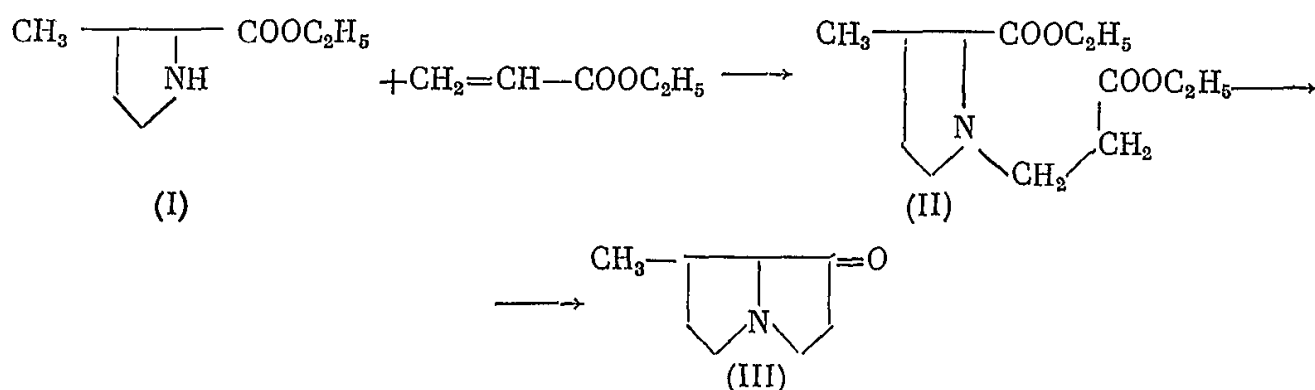




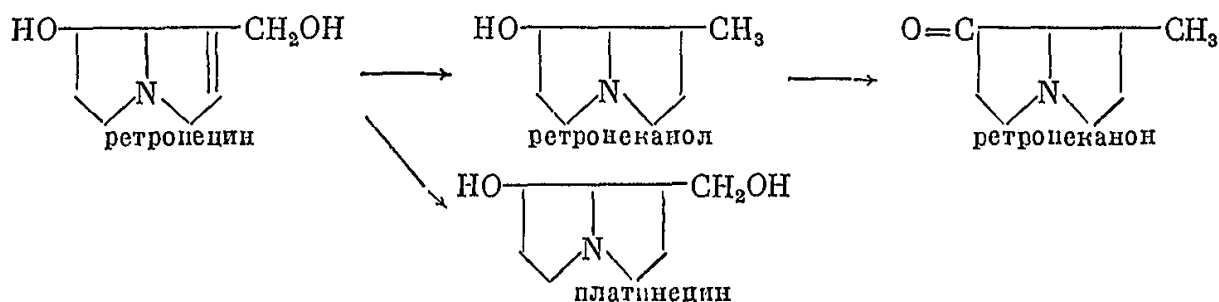
Вторая гидроксильная группа в платинецине и ретронецине имеет вторичноспиртовый характер, что было показано получением ретронеканона при окислении ретронеканола третичным бутилатом алюминия в присутствии циклогексанона (реакция Оппенауэра).

Ретронеканон оказался идентичным с 1-метил-6-кетопирролизидином.

Синтез этого вещества был проведен следующим образом: конденсацией 1-2-карбэтоксипирролизидина (I) с этиловым эфиром акриловой кислоты был получен этил β-N(3-метил-2-карбэтоксипирролизидин)пропионат (II), который циклизуется с образованием кетоэфира, переходящего при гидролизе и декарбоксилировании в 1-метил-6-кетопирролизидин (III). Оксим его оказался идентичным с оксимом ретронеканона

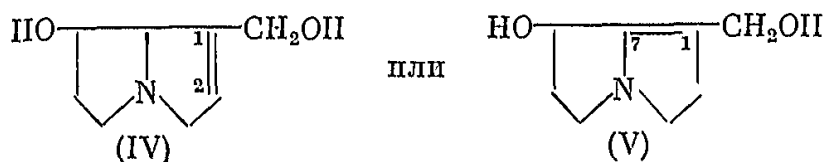


Отсюда вытекает, что вторичноспиртовая группа в ретронеканоле, ретронецине и платинецине занимает то же самое положение 6, как и кетогруппа в ретронеканоне



Для выяснения строения ретропедина оставалось, таким образом, выяснить положение двойной связи.

Легкая замена первичноспиртовой группы на водород при каталитическом гидрировании ретропедина, в противоположность платинецину, показывает, что подвижность гидроксильной группы обусловлена наличием аллильной двойной связи у C_1-C_2 [формула (IV)] или у C_1-C_7 [формула (V)].

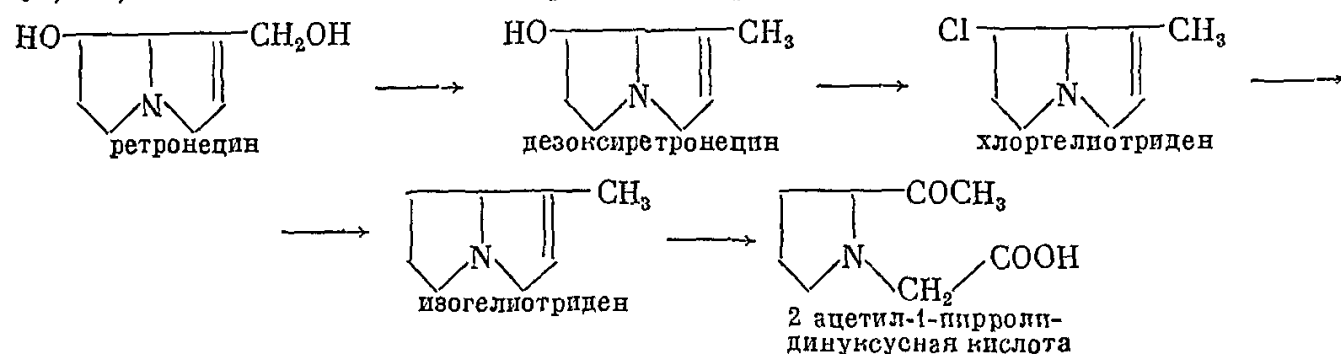


Выбор между этими формулами был сделан на основании изучения вещества, названного дезоксиретропедином, полученного при осторожном гидрировании ретропедина.

При этой реакции гидрирования первичноспиртовая группа ретронецина заменяется на водород и образуется дезоксиретронецин. Двойная связь при этом не затрагивается. Дезоксиретронецин, содержащий одну гидроксильную группу, при действии тионилхлорида превращался в соответствующий хлорид. При восстановлении с хлористым хромом хлор заменялся на водород с образованием ненасыщенного соединения — изогелиотридена.

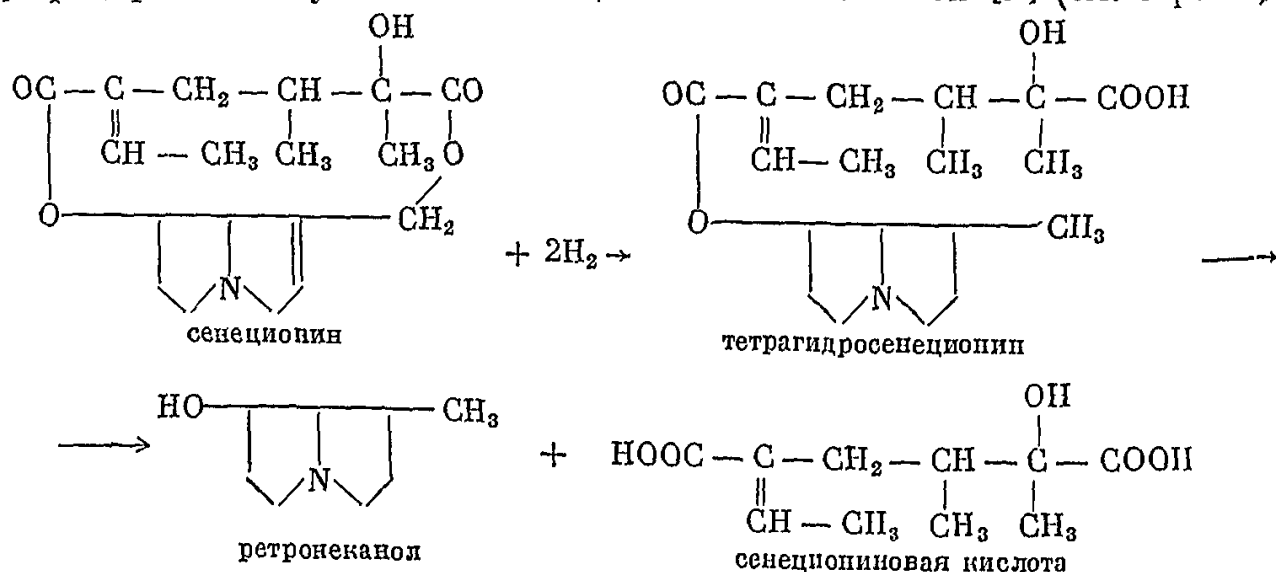
При окислении изогелиотридена озоном получается 2-ацетил-1-пирролидинуксусная кислота. Это показывает, что двойная связь изогелиотридена и ретронецина находится между углеродными атомами 1 и 2.

Для ретронецина отсюда вытекает следующая формула строения [4, 6], объясняющая все его реакции превращения:



Строение сенеционина. При каталитическом гидрировании сенсционин поглощает 2 молекулы водорода, образуя тетрагидросенеционин, обладающий свойствами аминокислоты. При этой реакции происходит присоединение двух атомов водорода к основному ядру; два других атома водорода присоединяются к эфирной группе с образованием свободной карбоксильной группы. Тетрагидросенеционин распадается при омылении на аминокислоту — ретронеканол и сенециониновую кислоту.

Отсюда следует, что тетрагидросенеционин представляет собой эфир ретронеканола и сенециониновой кислоты, а сенеционин является циклическим диэфиром, в котором обе гидроксильные группы ретронецина этерифицированы двусосновой сенециониновой кислотой [2] (см. стр. 52).



Л и т е р а т у р а

1. R. Adams, T. Govindachari. J. Am. Chem. Soc., 71, 1953 (1949).
2. G. Barger, J. Blackie. J. Chem. Soc., 584 (1937).
3. R. Manske. J. Can. Res., B17, I (1939).
4. Р. А. Коновалова, А. П. Орехов. Журн. общ. химии, 8, 391 (1938).
5. Р. А. Коновалова. Изв. АН СССР, 4, 961 (1936).
6. R. Adams и сотр. J. Am. Chem. Soc., 63, 228, 537 (1941); 64, 2593, 2597 (1942); 66, 257 (1944).

3. ПЛАТИФИЛЛИН $C_{18}H_{27}O_5N$ И СЕНЕЦИФИЛЛИН $C_{18}H_{23}O_5N$

Эти алкалоиды были впервые выделены Р. А. Коноваловой и А. П. Ореховым [1] в 1935 г. из корней и надземных частей закавказского вида крестовника широколистного — *Senecio platyphyllus* DC. Позже платифиллин был выделен Ричардсоном и Уорреном [2], наряду с розмарилином, из *S. hydrophyllus*, а также Ваалем и Тидтом [3] из *S. adnatus* DC.

В 1940 г. Р. А. Коновалова [4] выделила из крестовника широколистного, кроме платифиллина и сенецифиллина, N-окиси этих алкалоидов.

Содержание этих алкалоидов сильно колеблется, в зависимости от времени сбора растения (от 1 до 5%). В период вегетации (май — август) в растении, по данным Л. Я. Арешкиной [5], находятся алкалоиды в N-окисной форме (80—90% суммы оснований); в сентябре — октябре в корнях N-окиси полностью отсутствуют.

Физические свойства

П л а т и ф и л л и н — кристаллизуется из спирта или ацетона в крупных и твердых призмах, темп. пл. $125-126^\circ$, $[\alpha]_D = -45^\circ$ (в хлороформе). Легко растворим в хлороформе и спирте, труднее в бензоле, ацетоне, очень трудно в петролейном эфире и в горячей воде. Дает труднорастворимый в спирте битартрат, темп. пл. $193-194^\circ$, $[\alpha]_D = -38^\circ$ (в воде), перхлорат, темп. пл. $222-223^\circ$ (с разлож.), $[\alpha]_D = -43,7^\circ$, пикролонат, темп. пл. $205-206^\circ$, и хлораурат, темп. пл. $200-201^\circ$.

N - о к и с ь п л а т и ф и л л и н а — кристаллизуется с растворителем из ацетона в иглах, темп. пл. $180-181^\circ$. Оптически активен, $[\alpha]_D = -44,6^\circ$ (C_2H_5OH).

В отличие от платифиллина, N-окись его легко растворяется в воде, трудно в органических растворителях. Дает кристаллический хлоргидрат, темп. пл. $183-184^\circ$, нитрат, темп. пл. 166° (с разлож.), и др.

N-окись платифиллина — нейтральное вещество по отношению к лакмусу и основное к метиловому оранжевому. Соли его явно кислые по отношению к обоим индикаторам.

С е н е ц и ф и л л и н — кристаллизуется из спирта или ацетона в табличках. Плавится, сильно чернея, при $217-218^\circ$, $[\alpha]_D = -125^\circ$ ($CHCl_3$). Легко растворяется в хлороформе, очень трудно в эфире, петролейном эфире и лигроине. Дает ряд характерных солей: хлораурат, темп. пл. $162-163^\circ$ (с разлож.), пикрат, темп. пл. $182-183^\circ$ и перхлорат, который чернеет около 200° и обугливается около 245° . Битартрат сенецифиллина отличается от битартрата платифиллина более легкой растворимостью в спирте, на чем основано разделение обоих алкалоидов.

N - о к и с ь с е н е ц и ф и л л и н а — сильно гигроскопическое слабое основание. Кристаллизуется из смеси абсолютного спирта и эфира в бесцветных кристаллах, темп. пл. около 120° . Легко растворяется в воде и трудно в органических растворителях.

Химические свойства и строение

Платифиллин $C_{18}H_{27}O_5N$ — сложный эфир; при нагревании со спиртовой щелочью распадается на аминоспирт, названный платинецином $C_8H_{15}O_2N$, и кислоту $C_{10}H_{16}O_5$, идентичную с сенециониновой, полученной при гидролизе многих других алкалоидов крестовника (сенеционин, ренардин и др.).

Сенециониновая кислота $C_{10}H_{16}O_5$ — плавится при 151° , $[\alpha]_D = +11,8^\circ$ (C_2H_5OH). Содержит две карбоксильные и одну гидроксильную

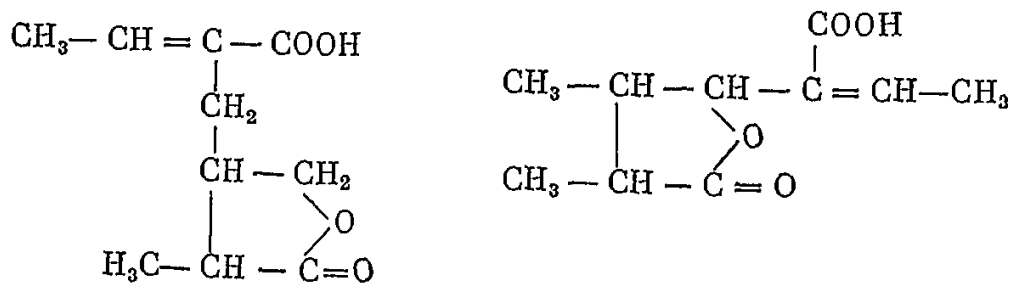
группы; при нагревании или упаривании переходит в лактон. Лактон сенециониновой кислоты, названный платинециновой кислотой $C_{10}H_{14}O_4$, темп. пл. $155-156^\circ$, $[\alpha]_D = +38,9^\circ$ (C_2H_5OH), был получен при омылении платифиллина с последующим упариванием подкисленного продукта реакции.

Строение сенециониновой кислоты. Сенециониновая кислота обладает явно ненасыщенными свойствами и при каталитическом гидрировании присоединяет два атома водорода, переходя в дигидросенециониновую кислоту.

При нагревании платифиллина с водной щелочью Р. А. Коноваловой и А. В. Даниловой [6] была выделена, наряду с платинецином, кислота состава $C_{10}H_{16}O_5$, не идентичная с сенециониновой. Полученная кислота, темп. пл. $141-142^\circ$, $[\alpha]_D = +11^\circ$ (C_2H_5OH), переходит при гидрировании в дигидросенециониновую кислоту, а при действии кислот — в лактон сенециониновой кислоты.

Свойства обеих кислот позволили предположить, что они являются геометрическими изомерами; кислота с более низкой температурой плавления, менее устойчивая, легче растворимая в воде, является цис-сенециониновой, другая — с более высокой температурой плавления, более устойчивая — транс-сенециониновой кислотой.

Строение этих кислот было установлено [7] на основании изучения продуктов окисления сенециониновой кислоты. Сенециониновая кислота содержит три С-метильные группы (определяемые по методу Куна—Рота). При окислении ее азотной кислотой было выделено кристаллическое соединение $C_6H_8O_4$, темп. пл. 142° , имеющее характер лактона и свободную карбоксильную группу. Близость свойств этой кислоты и метилпараконовой кислоты позволила Манске [8] предложить для лактона сенециониновой кислоты две возможные формулы

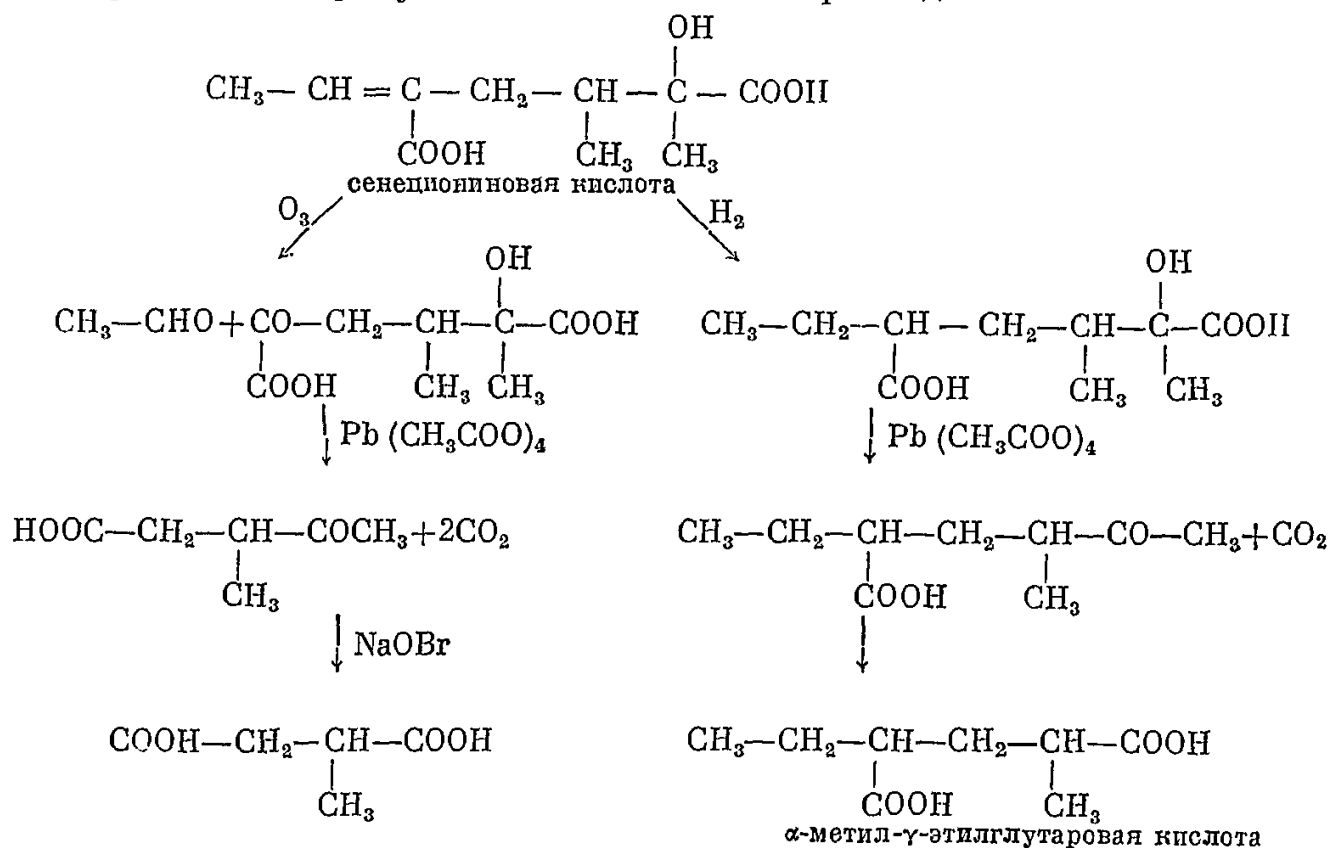


Однако дальнейшее изучение этого вопроса показало, что эти формулы не являются удовлетворительными для выражения свойств цис-транс-сенециониновых кислот.

Спектр поглощения сенециониновой кислоты показывает, что она представляет собой $\alpha\beta$ -ненасыщенную кислоту.

Образование уксусного альдегида при окислении сенециониновой кислоты озоном указывает на присутствие в ней ненасыщенной группы $\text{CH}_3\text{CH}=\text{C}<$. Промежуточное вещество, образовавшееся также при этой реакции, при окислении при помощи $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_4$ выделяет CO_2 и переходит в β -метиллевулиновую кислоту. Последняя при дальнейшем окислении бромноватокислым натром дает метилантарную кислоту. Отщепление CO_2 показывает, что гидроксильная группа в сенециониновой кислоте находится в α -положении к одной из двух карбоксильных групп. Далее при окислении дигидросенециониновой кислоты при помощи $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_4$ и затем NaOBr получается кислота, амид которой не давал понижения температуры плавления при смешении с амидом α -метилэтилглутаровой кислоты.

Это привело к выводу, что сенециониновая кислота имеет строение 2-окси-3-метилгептен-5-дикарбоновой кислоты-2,5, хорошо объясняющей образование продуктов окислительного распада.

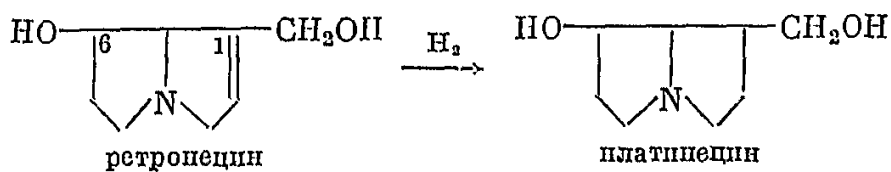


Строение платинецина. Платинецин $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$ плавится при $148-148,5^\circ$, $[\alpha]_D = -56,8^\circ$ (CHCl_3); легко растворяется в воде, спирте, трудно в хлороформе, почти не растворяется в эфире и петролейном эфире. Насыщенное третичное основание, не содержит метилимидной группы, дает иодметилат. Оба атома кислорода находятся в виде двух гидроксильных групп, что было доказано получением дибензоильного производного. В зависимости от условий бензоилирования получается также монобензоилплатинецин. При каталитическом гидрировании платинецин не изменяется.

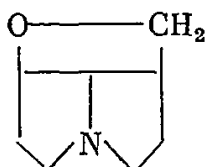
При действии тионилхлорида на платинецин в качестве главного продукта реакции получается основание $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{ON}$, названное ангидроплатинецином. Ангидроплатинецин — жидкое вещество, летучее с водяным паром; перегоняется при $194-195^\circ$, $[\alpha]_D = -5,5^\circ$. Дает кристаллический пикрат, темп. пл. $265-267^\circ$, пикролонат, темп. пл. $226-227^\circ$. Ангидроплатинецин имеет насыщенный характер, не содержит ни гидроксильной, ни карбонильной группы и является, следовательно, нейтральным оксидом, образовавшимся при взаимодействии обеих гидроксильных групп.

При действии тионилхлорида на платинецин получается, кроме ангидроплатинецина, побочное вещество — дихлорплатинецин $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{NCl}_2$.

При восстановлении дихлорплатинецина натрием и спиртом образуется насыщенное основание $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}$, оказавшееся по всем своим свойствам идентичным с гелиотриданом, полученным аналогичным путем из гелиотрина. Положение гидроксильных групп было установлено на основании того, что при гидрировании ретропепина с Ni-Ренея получается платинецин. Это показывает, что гидроксильные группы платинецина находятся у C_1 и C_6 [9].



Формула строения платинецина хорошо объясняет легкий переход его в ангидроплатинецин с образованием пятичленного цикла,



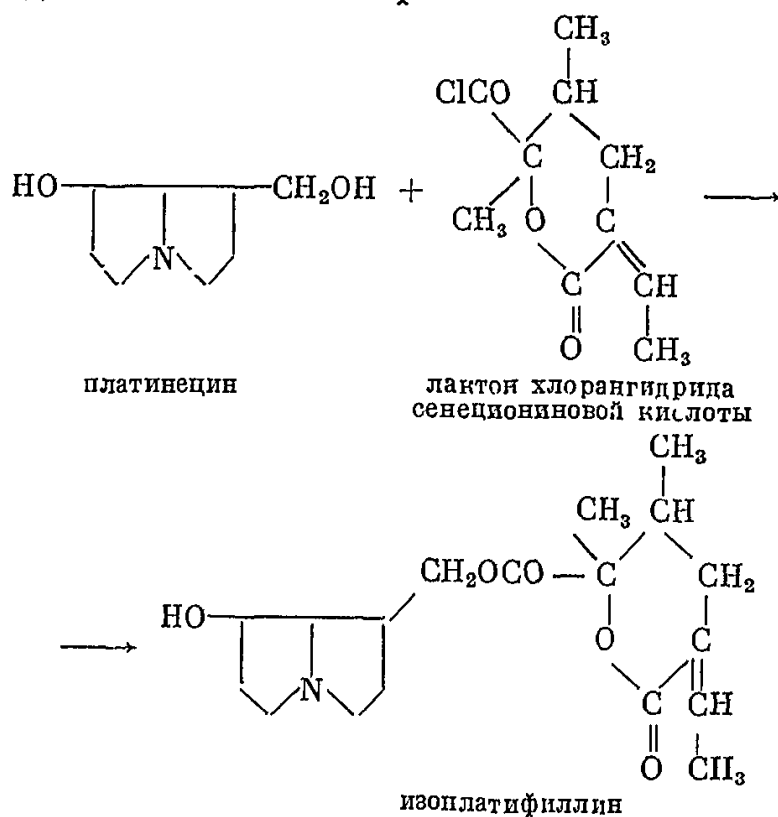
ангидроплатинецин

а также ряд других превращений, с которыми мы ранее познакомились (см. стр. 48).

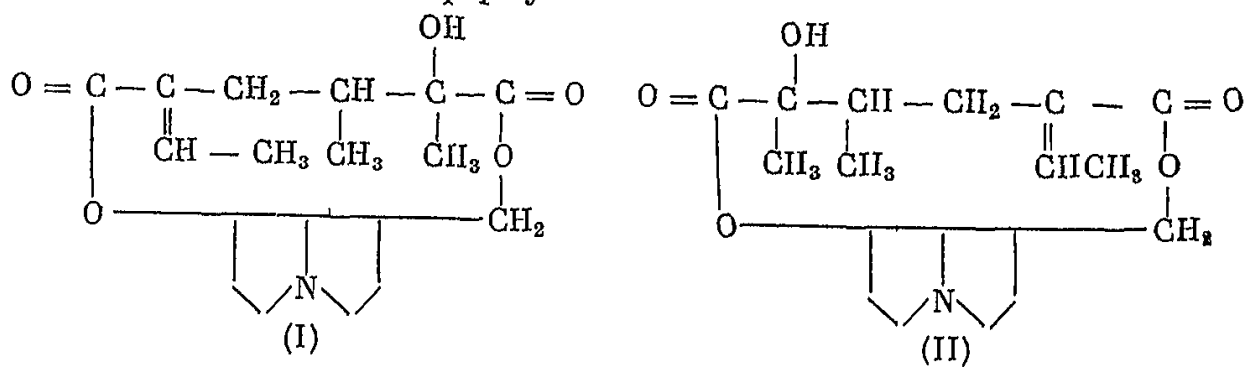
Для решения вопроса о строении платифиллина оставалось выяснить, является ли он эфиром платинецина и лактона сенециониновой кислоты или циклическим диэфиром двусосновой сенециониновой кислоты.

Принимая во внимание гидролитический распад платифиллина на платинецин и сенециониновую кислоту, или лактон сенециониновой кислоты, Коноваловой и Даниловой был проведен синтез путем обратного соединения хлорангидрида лактона сенециониновой кислоты и платинецина.

Полученное при этой реакции вещество, названное изоплатифиллином, оказалось не идентичным с платифиллином



Из этого следует, что платифиллин, подобно другим алкалоидам крестовника, представляет собой циклический диэфир, в котором обе гидроксильные группы платинецина этерифицированы двусосновой *цис*-сенециониновой кислотой, и строение его может быть выражено одной из двух теоретически возможных формул:



Н-окись платифиллина. Н-окись платифиллина отличается от платифиллина тем, что содержит на один кислородный атом больше. При восстановлении цинковой пылью на холоду она количественно переходит в платифиллин. При нагревании со щелочами распадается на Н-окись платинецина $C_8H_{15}O_3N$ и дис-сенециониновую кислоту.

N-окись платинецина плавится при 147—149°, легко растворяется в воде и спирте, труднее в ацетоне и почти не растворяется в эфире. Дает кристаллический хлоргидрат, темп. пл. 152—153°.

N-окись платиненина переходит при восстановлении с цинковой пылью в кислой среде почти количественно в платиненин.

При действии водоотнимающих средств N-окись платиненина дает кристаллическую N-окись ангидроплатиненина, темп. пл. 102° , пикрат, темп. пл. 190° (с разлож.).

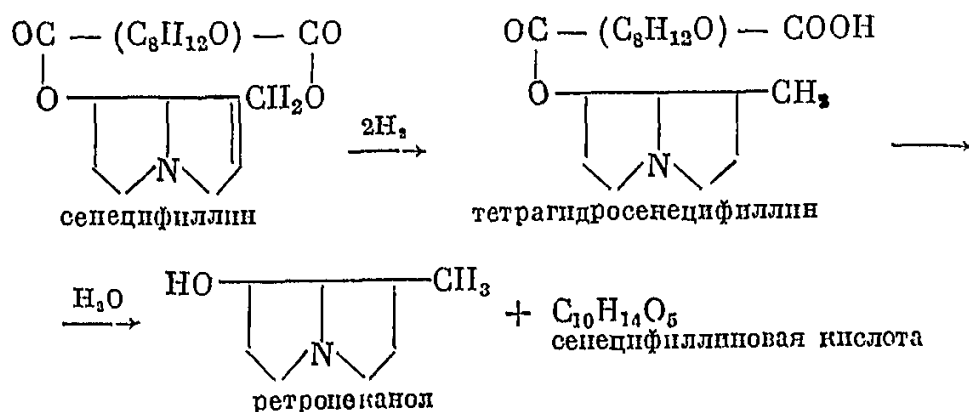
Указанные N-окиси были получены синтетически, при действии перекиси водорода на платифиллин, платинецин и ангидроплатинецин.

Строение сенецифиллина. Сенецифиллин $C_{18}H_{23}O_5N$ распадается при нагревании со спиртовой щелочью на аминокгликоль $C_8H_{13}O_2N$, идентичный с ретронецином, и безазотистую кристаллическую сенецифиллиновую кислоту $C_{10}H_{14}O_5$. Последняя после перекристаллизации из хлороформа плавится при $144-145^\circ$, $[\alpha]_D = -8,6^\circ$. Легко растворима в воде, ацетоне, спирте, труднее в воде и бензоле.

При омылении сенецифиллина водной щелочью Р. А. Коновалова и А. В. Данилова [6] получили другую кислоту такого же состава $C_{10}H_{14}O_5$, темп. пл. $104-106^\circ$, $[\alpha]_D = -8^\circ$, названную изосенецифиллиновой. Эта кислота переходит при нагревании с 10%-ным раствором HCl в сенецифиллиновую.

Обе кислоты содержат две карбоксильные и одну гидроксильную группы. Обе они имеют явно ненасыщенный характер и при гидрировании переходят в одну и ту же кристаллическую дигидросенецифиллиновую кислоту, темп. пл. 149—150°. Обе кислоты являются, следовательно, геометрическими изомерами. Изосенецифиллиновая кислота с более низкой температурой плавления, менее устойчивая, является цис-формой, сенецифиллиновая кислота, более устойчивая, — транс-формой.

При каталитическом гидрировании сенецифиллин, подобно гелиотри-
ну, присоединяет 2 атома водорода к двойной связи основного ядра,
а 2 других атома водорода идут на разрыв эфирной группы у подвижной
первичноспиртовой гидроксильной группы. Образовавшийся при этом
тетрагидросенецифиллин со свойствами аминокислоты переходит при омы-
лении в ретропеканол и сенецифиллиновую кислоту по схеме



Эта реакция показывает, что сенецифиллин представляет собой циклический диэфир, в котором обе гидроксильные группы ретронецина этерифицированы молекулой двусоспвной изосенецифиллиновой кислоты.

Л и т е р а т у р а

1. Р. А. Коновалова, А. П. Орехов. Бер., 68, 1886 (1935); 69, 1908 (1936); Журн. общ. химии, 8, 273, 396 (1938).
2. M. Richardson, F. Warren. J. Chem. Soc., 452 (1943).
3. H. de Waal, J. Tiedt. Onderstepoort. J. Vet. Sci. Animal Ind., 15, 251 (1940).
4. Р. А. Коновалова. Докл. АН СССР, 78, 905 (1951).
5. Л. Я. Арешкина. Докл. АН СССР, 61, 483 (1948); 65, 711 (1949).
6. Р. А. Коновалова, А. В. Данилова. Журн. общ. химии, 18, 1138 (1948).
7. Kropman, F. Warren. J. Chem. Soc., 2852 (1949).
8. R. Manske. Canad. J. Res., B17, 1 (1939).
9. R. Adams, E. Rogers. J. Am. Chem. Soc., 63, 537 (1941).

4. САРРАЦИН $C_{18}H_{27}O_5N$ И N-ОКИСЬ САРРАЦИНА $C_{18}H_{27}O_6N$

Из алтайского вида крестовника косозубчатого—*Senecio sarraceni* А. В. Данилова, Р. А. Коновалова и другие [1] выделили в 1949 г. два алкалоида: саррацин и его N-окись (содержание алкалоидов в растении 0,7—0,9%).

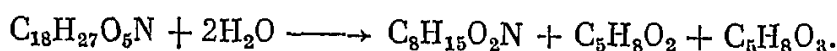
Физические свойства

С а р р а ц и н — кристаллизуется из воды, темп. пл. 51—52°, $[\alpha]_D = -129,7^\circ$ (C_2H_5OH). Легко растворим в спирте, эфире, хлороформе, трудно растворим в воде. Дает ряд кристаллических солей: пикрат, темп. пл. 140—141°, битартрат, темп. пл. 177—179°.

N-о к и с ь с а р р а ц и н а — кристаллизуется из ацетона, темп. пл. 123—124°, $[\alpha]_D = -81,2^\circ$ (в воде). Легко растворима в воде, спирте, трудно растворима в эфире и ацетоне. Дает кристаллические соли: пикрат, темп. пл. 107,5—108,5°, хлораурат, темп. пл. 153—155°.

Химические свойства и строение

С а р р а ц и н — подобно его изомеру платифиллину, при нагревании со щелочами распадается на аминокспирт $C_8H_{15}O_2N$, темп. пл. 151—152° и две кислоты по схеме



Аминокспирт $C_8H_{15}O_2N$ по всем своим свойствам идентичен с платинецином.

N-о к и с ь с а р р а ц и н а $C_{18}H_{27}O_6N$ — при восстановлении цинковой пылью переходит в саррацин. При действии на последний перекиси водорода получается N-окись саррацина, идентичная с природной N-окисью саррацина. При нагревании со щелочами она распадается на N-окись платинецина и две кислоты: $C_5H_8O_2$ и $C_5H_8O_3$.

Л и т е р а т у р а

1. А. В. Данилова, Р. А. Коновалова, П. С. Массажето М. И. Гарина. Журн. общ. химии, 23, 1417 (1953).

5. РОЗМАРИНИН $C_{18}H_{27}O_6N$

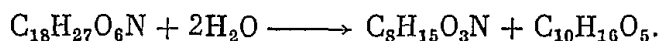
Розмариин выделен Ричардсоном и Уорреном в 1940 г. из *Senecio rosmarinifolius*, *S. brachipodus* DC., *S. pauciligulatus* Dyer and Sm. и *S. sceleratus* Schw.

Розмариин был также выделен наряду с платифиллином и основанием $C_{18}H_{27}O_6N$ из *S. hydrophylus*.

Физические и химические свойства

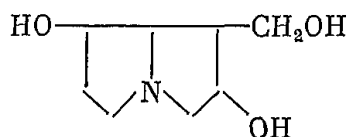
Розмариин $C_{18}H_{27}O_6N$, темп. пл. 209° , $[\alpha]_D = -94^\circ$ (C_2H_5OH). Образует нитрат, темп. пл. 218° (с разлож.), $[\alpha]_D = -91,5^\circ$ (H_2O), и иодметилат, темп. пл. 251° .

При гидролизе розмариина [1] получают сенециониновую кислоту (см. стр. 52) и розмаринедин $C_8H_{15}O_3N$ по схеме



Розмаринедин плавится при $171-172^\circ$, $[\alpha]_D = -118,5^\circ$ (CH_3OH), дает пикрат, темп. пл. 175° , и иодметилат, темп. пл. 195° . Он представляет собой насыщенное соединение. Три атома кислорода находятся в виде трех гидроксильных групп.

Розмаринедин рассматривается как оксиплатинедин



Л и т е р а т у р а

1. M. Richardson, F. Warren. J. Chem. Soc., 452 (1943).

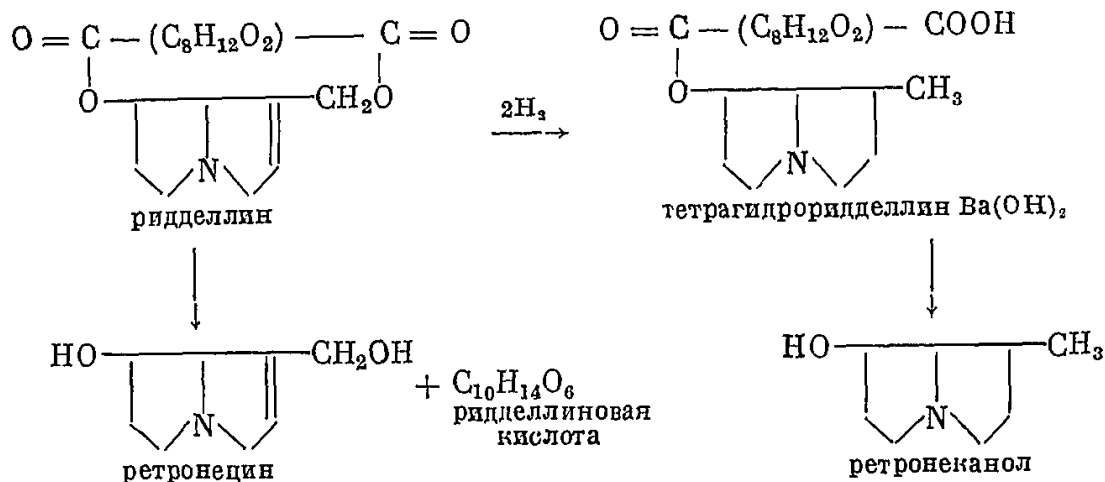
6. РИДДЕЛЛИН $C_{18}H_{23}O_6N$

Ридделлин выделен Манске [1] в 1939 г. из *Senecio Riddellii*.

Физические и химические свойства

Ридделлин $C_{18}H_{23}O_6N$, темп. пл. $197-198^\circ$ (с разлож.), $[\alpha]_D = -109,5^\circ$ ($CHCl_3$), образует хлоргидрат, темп. пл. $225-226^\circ$ (с разлож.), $[\alpha]_D = -80,6^\circ$ (H_2O), и иодметилат, темп. пл. $260-262^\circ$ (с разлож.). При кипячении с баритовой водой ридделлин распадается на ретронедин и ридделлиновую кислоту $C_{10}H_{14}O_6 \cdot H_2O$, темп. пл. 62 или $102-103^\circ$ (высушенный), $[\alpha]_D = -2,65^\circ$ (C_2H_5OH). Эта кислота двуосновная и, возможно, содержит лактонную группу.

При восстановлении ридделлина с Ni-Ренея получается тетрагидро-риделлин $C_{18}H_{27}O_6N$, темп. пл. 205° , $[\alpha]_D = -9,5^\circ$. Это вещество, обладающее свойствами аминокислоты, дает при омылении ретронеканол и ридделлиновую кислоту [2]



Ридделлин имеет, таким образом, строение циклического диэфира.

Л и т е р а т у р а

1. R. M a n s k e. Canad. J. Res., B17, 1 (С. 1939, I, 4044).
2. R. A d a m s и сотр. J. Am. Chem. Soc., 64, 2760 (1942).

7. РЕТРОРСИН $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{N}$ И ИЗАТИДИН $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{N}$ (N-ОКИСЬ РЕТРОРСИНА)

Оба алкалоида были выделены из южноафриканского вида *Senecio isatideus* DC. и многих других видов [1]. Ретрорсин был найден в *S. retrorsus*, *S. latifolius*, *S. glaberrimus*, *S. venosus* [2], *S. graminifolius*, *S. ilicifolius* Thunb. и *S. pterophorus* [3].

Количество обоих алкалоидов в *S. isatideus* DC. сильно колеблется и доходит до 3% для изатидина и до 1% для ретрорсина.

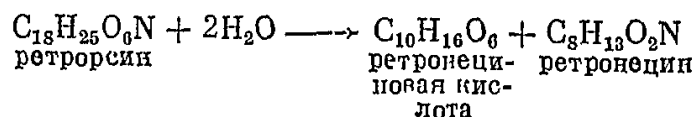
Физические свойства

Р е т р о р с и н — кристаллизуется из метилового спирта в четырехгранных призмах; темп. пл. $214-215^\circ$ (с разлож.), $[\alpha]_D = -17,6^\circ$ (в спирте). Растворим в ацетоне, эфире и хлороформе, труднее в метиловом спирте. Дает кристаллический нитрат, темп. пл. 145° .

И з а т и д и н — (N-окись ретрорсина) — кристаллизуется с двумя молекулами воды и плавится при $140,5-141,5^\circ$. Растворим в воде, хлороформе, труднее в абсолютном спирте и почти не растворим в эфире и в петролейном эфире.

Химические свойства и строение

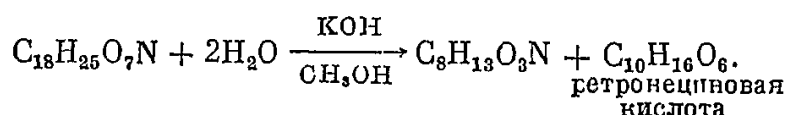
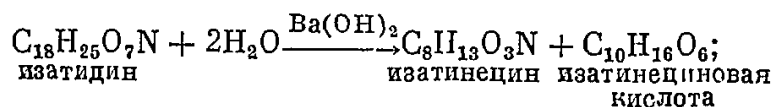
Р е т р о р с и н — при гидролизе со спиртовой щелочью распадается на амиоспирт — ретронецин $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$ и ретронециновую кислоту $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_6$, темп. пл. $180-181^\circ$, $[\alpha]_D = +58^\circ$.



И з а т и д и н $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{N}$ — содержит на один кислородный атом больше, чем ретрорсин. Он переходит почти количественно в ретрорсин при восстановлении цинковой пылью в кислой среде аналогично N-окиси пла-

тифиллина и другим N-окисным алкалоидам и, следовательно, представляет собой N-окись ретрорсина.

При гидролизе с баритовой водой изатидин распадается на аминокспирт изатинедин $C_8H_{13}O_3N$ и изатинециновую кислоту $C_{10}H_{16}O_6$, темп. пл. $148,5^\circ$, $[\alpha]_D = +86^\circ$ [1]. При нагревании со спиртовой щелочью изатидин дает ретронециновую кислоту, темп. пл. $180-181^\circ$, по схеме



Изатинедин $C_8H_{13}O_3N$ плавится при $214-215^\circ$ (с разлож.); дает кристаллический пикрат, темп. пл. 145° . При восстановлении цинковой пылью в кислой среде изатинедин переходит в ретронедин. Таким образом, изатинедин является N-окисью ретронецина.

Строение ретронециновой и изатинециновой кислот [4]. Ретронециновая и изатинециновая кислоты имеют один и тот же состав $C_{10}H_{16}O_6$. Четыре кислородных атома находятся в виде двух карбоксильных групп, два остальных образуют две гидроксильные группы. При кипячении со спиртовой щелочью изатинециновая кислота, темп. пл. 148° , переходит в ретронециновую кислоту, темп. пл. $180-181^\circ$. Обе кислоты дают один и тот же лактон, темп. пл. $180-181^\circ$. При каталитическом гидрировании обе кислоты дают одно и то же дигидросоединение.

Это показывает, что изатинециновая и ретронециновая кислоты являются геометрическими изомерами.

Изатинециновая кислота с более низкой температурой плавления, переходящая в ретронециновую, имеет цис-конфигурацию, ретронециновая кислота — транс-конфигурацию.

Данные спектра поглощения показывают, что эти кислоты являются $\alpha\beta$ -пенасыщенными.

При выяснении строения этих кислот главную роль играло изучение продуктов окислительного распада. Обе кислоты при окислении озоном отщепляют ацетальдегид, что указывает на наличие двойной связи в этилиденовой группе $CH_3CH=C<$.

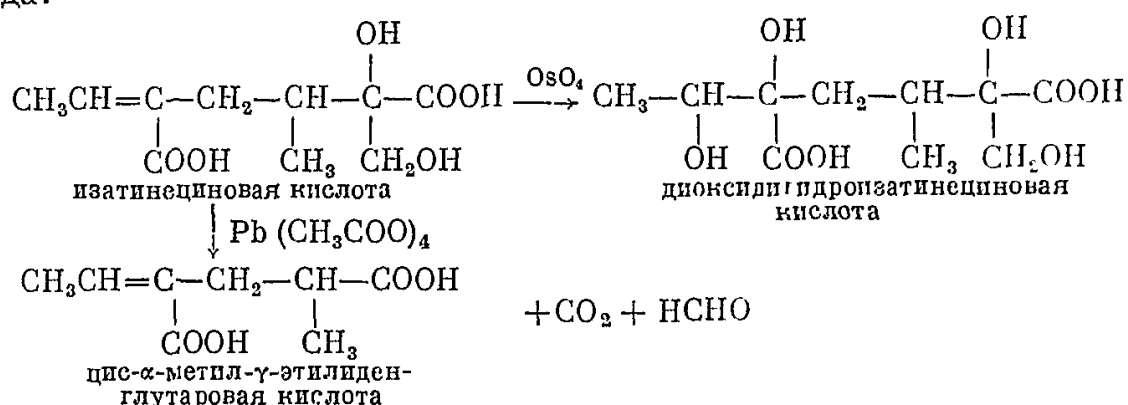
Изатинециновая кислота легко окисляется при помощи $Pb(CH_3COO)_4$, при этом она быстро поглощает 2 эквивалента кислорода с образованием $HCOH$, что означает, что в молекуле этой кислоты имеется первичноспиртовая группа. Поглощение третьего эквивалента кислорода при действии этих реагентов указывает на наличие α -оксикислоты, что подтверждается также отщеплением окиси углерода при обработке изатинециновой кислоты концентрированной H_2SO_4 и появлением желтой окраски с $FeCl_3$.

Кроме того, при окислении изатинециновой кислоты $Pb(CH_3COO)_4$ получается цис- α -метил- γ -этилиденглутаровая кислота, темп. пл. 95° .

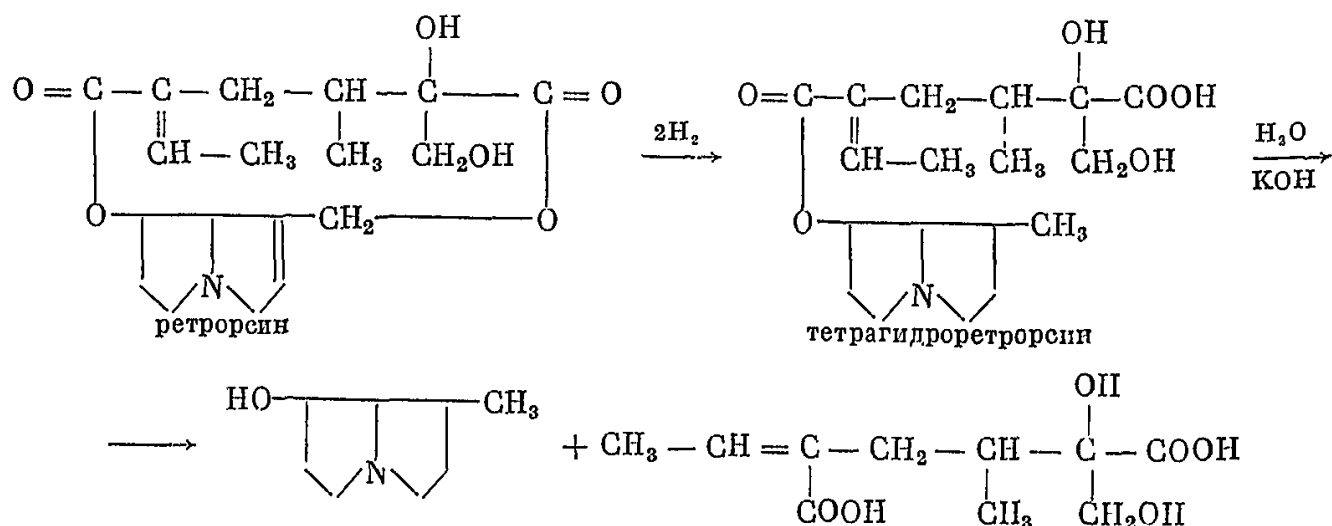
Ретронециновая кислота в этих условиях переходит в транс- α -метил- γ -этилиденглутаровую кислоту, темп. пл. 155° .

Положение этилиденовой двойной связи по отношению к $COOH$ -группе было установлено окислением изатинециновой кислоты OsO_4 ; при этом образуется диоксидигидроизатинециновая кислота, не дающая лактона и, следовательно, не имеющая гидроксильной группы в γ -положении к

одной из карбоксильных групп. Исходя из описанных данных, строение изатинециновой и ретронециновой кислот выражается следующей формулой, хорошо объясняющей образование продуктов окислительного распада:



Таким образом, в соответствии со спектром поглощения изатинециновая и ретронециновая кислоты имеют строение 1,2-диокси-3-метилгептен-5-дикарбоновой кислоты-2,5. Для полного установления строения ретрорсина последний подвергался каталитическому гидрированию с последующим окислением продукта гидрирования. При каталитическом гидрировании ретрорсина происходит присоединение двух атомов водорода к двойной связи и, кроме того, разрывается эфирная связь у первичноспиртовой группы с образованием тетрагидроретрорсина со свойствами аминокислоты. При окислении этого вещества $\text{Pb}(\text{CH}_3\text{COO})_4$ быстро выделяется углекислота. Это показывает, что карбоксильная группа ретронециновой кислоты у второго атома углерода этерифицирует подвижную первичную спиртовую гидроксильную группу ретронецина. Строение ретрорсина и тетрагидроретрорсина выражается следующими формулами:



Таким образом, ретрорсин и изатидин (N-окись ретрорсина) представляют собой циклический диэфир, в котором ретронецин и соответственно N-окись ретронецина этерифицированы двуосновной ретропсциповой кислотой.

Л и т е р а т у р а

1. J. J. Blackie. Pharm. J., 138, 102 (1937).
2. R. Manske. Can. J. Res., 5, 651 (1931); B17, 8 (1939).
3. H. de Waal. Onderstepoort J., 16, 149 (1941).
4. Christie, Kropman. J. Chem. Soc., 1703 (1949).
5. Leisegang, F. Warren. J. Chem. Soc., 486 (1949); 702 (1950).

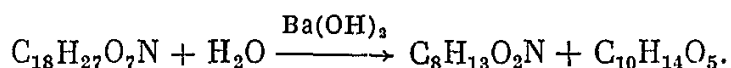
8. СЦЕЛЕРАТИН $C_{18}H_{27}O_7N \cdot H_2O$

Сцелератин выделен Валем и Преториусом [1] в 1941 г. из *Senecio sceleratus* Schw.

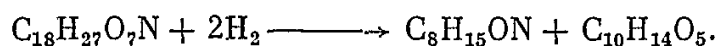
Физические и химические свойства

Сцелератин $C_{18}H_{27}O_7N$ — темп. пл. 178° , $[\alpha]_D = +54^\circ$ (C_2H_5OH): дает кристаллические соли: нитрат, темп. пл. $250-255^\circ$, $[\alpha]_D = -10^\circ$ (H_2O), хлоргидрат, темп. пл. 290° , хлораурат, темп. пл. $184-186^\circ$, пикрат, темп. пл. 216° . Все соли сцелератина плавятся с разложением.

При нагревании со щелочами сцелератин распадается на ретронецин и сцелеранециновую кислоту $C_{10}H_{14}O_5$ по схеме

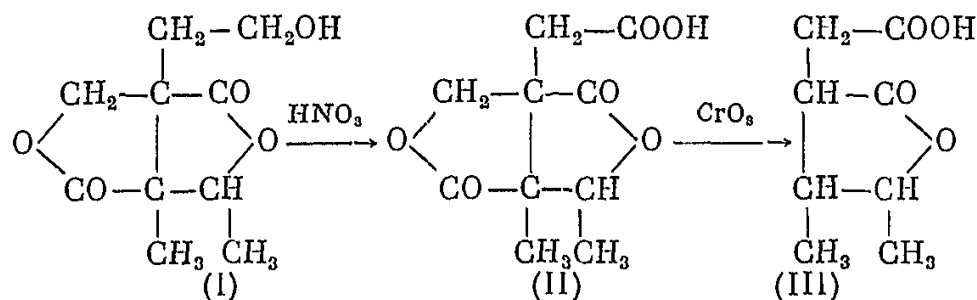


Сцелеранециновая кислота, — темп. пл. 156° и $[\alpha]_D = -9,3^\circ$, ведет себя, как дилактон, и может существовать в более устойчивой форме, темп. пл. 213° . При каталитическом гидрировании сцелератина с окисью платины и последующем омылении продукта гидрирования получается ретронеканол и сцелеранециновая кислота



Дилактон сцелеранециновой кислоты (I) содержит легко ацетилируемую гидроксильную группу и две С-метильные группы и переходит при действии HNO_3 в дилактонкарбоновую кислоту (II). Последняя окисляется в свою очередь хромовой кислотой в монолактонкарбоновую кислоту $C_8H_{12}O_4$ (III). Монолактонкарбоновая кислота получается также при окислении дилактонсцелеранециновой кислоты.

Эти данные позволили Валою [2] предложить для сцелеранециновой кислоты и продуктов распада следующие формулы:



Л и т е р а т у р а

1. H. L. de W a a l, Pretorius. Onderstepoort J., Vet. Sci. Animal Ind. 17, 181 (1941).
2. H. L. de W a a l, C r o u s. J. South African Chem. Inst., 1, 23 (C. A. 3567, 1949).

9. КОНДОЛИН $C_{18}H_{23}O_5N$

К о н д о л и н был выделен Р. А. Коноваловой в 1941 г. из надземных частей закавказского вида крестовника кондоля—*S. condollianus* наряду с сенеционином, открытым ранее в различных видах крестовника (см. стр. 47).

Физические и химические свойства

Кондолин кристаллизуется из петролейного эфира в иглах, темп. пл. $114-116^\circ$, $[\alpha]_D = -23,5^\circ$ ($CHCl_3$). Легко растворяется в хлороформе,

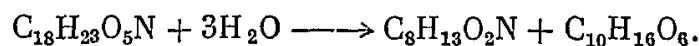
спирте, уксусноэтиловом эфире, труднее в бензоле и эфире. Дает кристаллический пикрат, темп. пл. 214—215°, перхлорат, темп. пл. 211—212°, и хлораурат, темп. пл. 194°. Характерным свойством этого алкалоида является то, что на воздухе он сильно темнеет. Из водных растворов солянокислого кондолина при стоянии выпадают лиловые хлопья. Подобно другим алкалоидам этой группы, при нагревании со щелочами кондолин распадается на аминоспирт, темп. пл. 120—121°, идентичный с ретронецином, и кондолинединовую кислоту.

10. ПТЕРОФИН $C_{18}H_{23}O_5N$

П т е р о ф и н выделен Валем [1, 2] в 1940 г. из растения *Senecio pterophorus* DC. и из *S. ilicifolius* Thunb. наряду с ретрорсином и сенеционином.

Физические и химические свойства

Птерофин, темп. пл. 227—228° (с разлж.), $[\alpha]_D = -88,5^\circ$ ($CHCl_3$). Дает нитрат, темп. пл. 208° (с разлж.). $[\alpha]_D = -69,9^\circ$ (H_2O), пикрат, темп. пл. 190°, и иодметилат, темп. пл. 260° (с разлж.). При нагревании со щелочами птерофин распадается на ретронецин и лактон птерсфинециновой кислоты $C_{10}H_{16}O_6$, темп. пл. 166,5°, $[\alpha]_D = -17,7^\circ$ (H_2O), по схеме



Л и т е р а т у р а

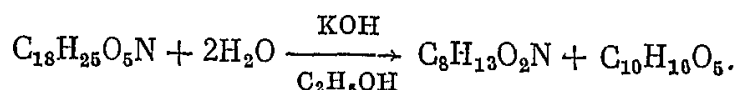
1. H. de Waal. Nature, 146, 777 (1940).
2. H. de Waal. Onderstepoort J., 16, 58 (1941).

11. ИНТЕГЕРРИМИН $C_{18}H_{25}O_5N$

И н т е г е р р и м и н открыт Манске [1] в 1939 г. в растении *Senecio integerrimus* Nutt. В последнее время установлена идентичность сквалидина, выделенного из *S. squalidus*, с интегерриминим.

Физические и химические свойства

Интегерримин кристаллизуется из метилового спирта в призмах, темп. пл. 172—172,5°, $[\alpha]_D = +4,3^\circ$ (CH_3OH). При гидролизе спиртовой щелочью получаются ретронецин и интегерринециновая кислота (транс-сенециониновая кислота) $C_{10}H_{16}O_5$, темп. пл. 151° [2].



Л и т е р а т у р а

1. R. Manske. Can. J. Res., B 17, 1 (1939).
2. M. Korman, Warren. J. Chem. Soc., 700 (1950).

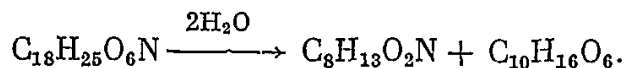
12. ЯКОБИН $C_{18}H_{25}O_6N$

Я к о б и н выделен Манске [1] в 1931 г. из суходольного крестовника — *Senecio Jacobaea* L., произрастающего в Европе и Сев. Америке.

Физические и химические свойства

Якобин кристаллизуется из смеси метилового спирта и хлороформа в удлинённых табличках, темп. пл. 223—224°, $[\alpha]_D = -46,3^\circ$ (CHCl_3). Дает нитрат, темп. пл. 234°, растворимый в воде пикрат, темп. пл. 180°, и иодметилат, темп. пл. 255°.

При нагревании со спиртовой щелочью распадается на аминокспирт ретронецин и безазотистую яконециновую кислоту $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_6$, темп. пл. 182°, $[\alpha]_D = +31,7^\circ$.



Л и т е р а т у р а

1. R. M a n s k e. *Canad. J. Res.*, 5, 651 (1931).

13. ЯКОДИН $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}$

Я к о д и н выделен Барджером [1] в 1937 г. из *Senecio aquaticus*, *S. cineraria* и *S. Jacobaea* L.

Физические и химические свойства

Якодин, темп. пл. 217°, $[\alpha]_D = -109,6^\circ$ (CHCl_3). Дает кристаллический нитрат, темп. пл. 215°, и пикрат, темп. пл. 171°.

При нагревании со щелочами якодин дает ретронецин и кислоту $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_5$, темп. пл. 136—137°.

Л и т е р а т у р а

1. G. B a r g e r, B l a c k i e, *J. Chem. Soc.*, 584 (1937).

14. СЕНЕЦИФОЛИН $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_8\text{N}$ И СЕНЕЦИФОЛИДИН $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_7\text{N}$

С е н е ц и ф о л и н был выделен Уоттом [1] в 1909 г. из *Senecio latifolius*, произрастающего в Южной Африке и часто вызывающего массовое отравление скота. Наряду с сенецифолином был получен с е н е ц и ф о л и д и н.

Физические свойства

С е н е ц и ф о л и н — кристаллизуется из хлороформа в бесцветных призмах, темп. пл. 194—195°, $[\alpha]_D = +28^\circ$. Не растворим в спирте, эфире и хлороформе. Дает ряд хорошо кристаллизующихся солей.

С е н е ц и ф о л и д и н — кристаллизуется из абсолютного спирта в бесцветных ромбических табличках, темп. пл. 212°, $[\alpha]_D = -13,56^\circ$. Дает нитрат, темп. пл. 145°, $[\alpha]_D = -24,35^\circ$.

Химические свойства и строение

Сенецифолин, подобно другим алкалоидам крестовника — *Senecio*, распадается при гидролизе (нагреванием со спиртовой щелочью) на безазотистую сенецифолиновую кислоту $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_6$ и аминокспирт сенецифолинин, оказавшийся идентичным с ретронецином [2].

Л и т е р а т у р а

1. H. E. W a t t. *J. Chem. Soc.*, 95, 466 (1909).
2. G. B a r g e r. *J. Chem. Soc.*, 11 (1935).

15. ХИРАСИФОЛИН $C_{18}H_{25}O_5N$

Х и р а с и ф о л и н выделен Манске [1] из *Erechtites hieracifolia* (L.) Raf. (сем. сложноцветных — *Compositae*). Из этого растения выделен второй алкалоид состава $C_{20}H_{19}O_6N$, темп. пл. 237° .

Физические и химические свойства и строение

Хирасифолин плавится при 227° , $[\alpha]_D = -89,7^\circ$ ($CHCl_3$). При щелочном гидролизе распадается на аминокгликоль — ретронедин и хирасинециновую двуосновную кислоту $C_{10}H_{16}O_5$, темп. пл. 132° , невыясненного строения.

Л и т е р а т у р а

1. R. M a n s k e. J. Canad. Res., B17, 8 (1939).

16. α -ЛОНГИЛОБИН $C_{18}H_{23}O_5N$ И β -ЛОНГИЛОБИН $C_{18}H_{25}O_6N$

Из *Senecio longilobus* Манске [1] выделил алкалоид л о н г и л о б и н. Позже Адамс и сотрудники [2] показали, что лонгилобин представляет собой смесь оснований, из которой удалось выделить два алкалоида: α -л о н г и л о б и н и β -л о н г и л о б и н. α -Лонгилобин оказался идентичным с сенецифиллином. В 1950 г. Уоррен [3] установил идентичность β -лонгилобина с ретрорсином.

Л и т е р а т у р а

1. R. M a n s k e. J. Can. Res., B17, 1 (1939).
2. R. A d a m s и сотр J. Am. Chem. Soc., 71, 1180 (1949); 73, 134 (1951).
3. F. W a r r e n и сотр. J. Am. Chem. Soc., 72, 1421 (1950).

17. ТРИХОДЕСМИН $C_{18}H_{27}O_6N$

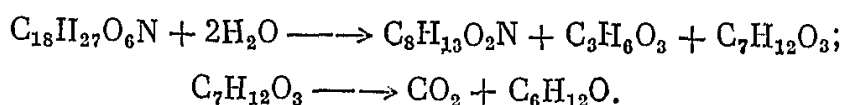
Т р и х о д е с м и н выделен Г. П. Меньшиковым и М. М. Рубинштейн [1] в 1935 г. из среднеазиатского растения триходесмы седой — *Trichodesma incanum* (Vge) DC. (сем. бурачниковых — *Borraginaceae*). Содержание его в растении около 0,075 %. Триходесмин найден также в растении *Heliotropium arguzioides*.

Физические и химические свойства и строение

Триходесмин кристаллизуется из ацетона в бесцветных призмах, темп. пл. $160-161^\circ$, $[\alpha]_D = +36^\circ$ (C_2H_5OH). Трудно растворим в эфире и бензоле, легче — в воде и ацетоне, очень легко в спирте и хлороформе.

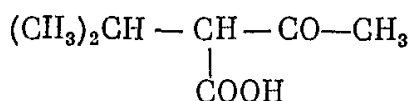
При действии щелочей триходесмин распадается на аминокспирт — триходесмидин $C_8H_{13}O_2N$ и две кислоты: *dl*-молочную $C_3H_6O_3$ и кислоту состава $C_7H_{12}O_3$. Последняя кислота неустойчива и тотчас же распадается на CO_2 и метилизобутилкетон $(CH_3)_2CH-CH_2-CO-CH_3$.

Схема распада триходесмина:

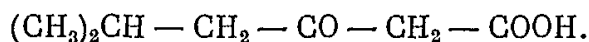


Метилизобутилкетон мог образоваться в результате кетонного расщепления соответствующей β -кетокислоты.

Такими кислотами могут быть α -изопропилацетоуксусная

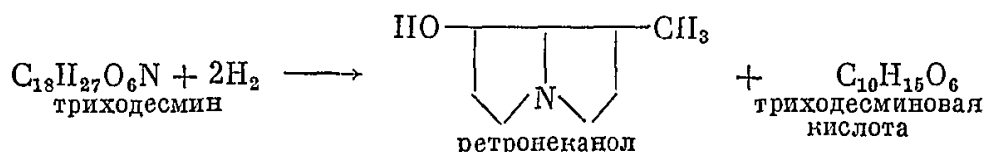


или изовалерилуксусная



Выбор между этими кислотами пока не может быть сделан.

Аминоспирт, ранее названный триходесмидином, оказался, по данным Р. А. Коноваловой и А. П. Орехова [2], ретронецином. При каталитическом восстановлении триходесмина с PtO_2 поглощаются 2 молекулы водорода и получаются ретронеканол и триходесминовая кислота $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{O}_6$ по следующей схеме:



Повидимому, триходесминовая кислота представляет собой сложный эфир и при омылении триходесмина распадается на молочную кислоту и кислоту $C_7H_{12}O_3$, для которой, как нами уже было указано, теоретически мыслимы две формулы.

Л и т е р а т у р а

1. Г. П. Меньшиков, М. М. Рубинштейн. Вег., 68, 2039 (1935).
2. Р. А. Коновалова, А. П. Орехов. Журн. общ. химии, 8, 396 (1938).

18. МОНОКРОТАЛИН $C_{16}H_{23}O_6N$

Монокроталин был выделен Нилом и Рузовым [1] в 1935 г. из *Crotalaria spectabilis* Poth. (сем. бобовых *Leguminosae*).

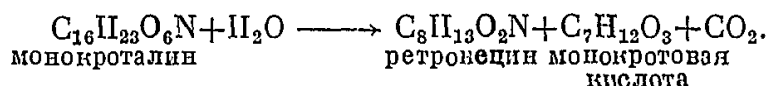
В 1939 г. этот алкалоид был найден Адамсом и Роджерсом [2] в *C. retusa* и подробно ими исследован.

Физические свойства

Монокроталин растворим в обычных органических растворителях, трудно в эфире, не растворим в воде; темп. пл. $197-198^{\circ}$ (с разлож.) $[\alpha]_D = -55,7^{\circ}$ (CHCl_3). Образует хлоргидрат, темп. пл. 184° (с разлож.), $[\alpha]_D = -38^{\circ}$ (H_2O), и иодметилат, темп. пл. 205° (с разлож.), $[\alpha]_D = +23,4^{\circ}$ (CH_3OH).

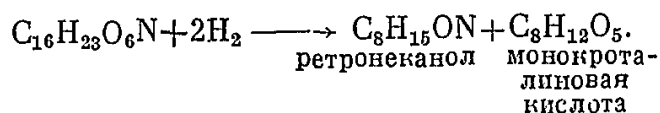
Химические свойства и строение

Монокроталин при нагревании с баритовой водой распадается на ретронексин, монокротовую кислоту и CO_2 .



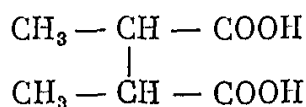
При каталитическом гидрировании с окисью платины монокроталин поглощает четыре атома водорода; два из них присоединяются к двойной связи ретронена, два других восстанавливают этерифицированную

гидроксильную группу с образованием ретронеканола и монокроталиновой кислоты

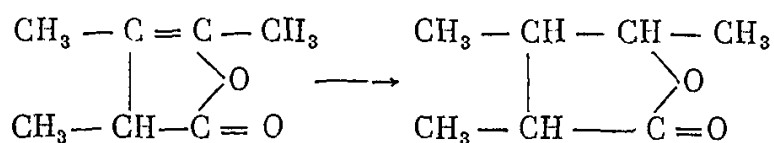


Реакции омыления и каталитического гидрирования показывают, что монокроталин представляет собой сложный эфир ретронецина, в котором первичная подвижная гидроксильная группа этерифицирована монокроталиновой кислотой [3].

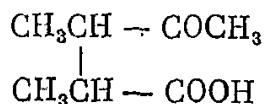
Строение монокротовой и монокроталиновой кислот. Монокротовая кислота перегоняется при 145—146° (18 мм), оптически не активна. Дает характерную реакцию на карбонильную группу. При окислении гипобромитом натрия образует смесь двух кислот: мезо и рацемической α,α' -диметилантарной кислоты



При нагревании монокротовой кислоты отщепляется молекула воды с образованием нейтрального вещества $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}_2$, представляющего собой ненасыщенный α, β, γ -триметилангеликолактон, при гидрировании переходящий в насыщенный α,β -диметил- γ -валеролактон



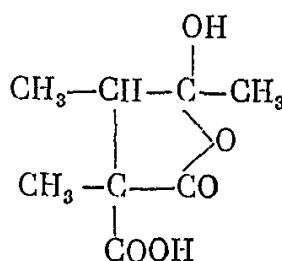
Эти реакции показывают, что монокротовая кислота имеет строение



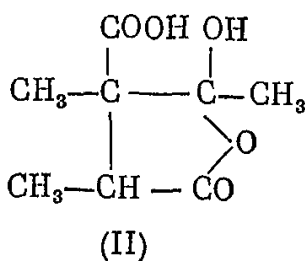
что было подтверждено непосредственным сравнением ее с синтетически полученной α,β -диметиллевулиновой кислотой [3].

Монокроталиновая кислота плавится при 181—182°, $[\alpha]_D = -5,33^\circ$ (H_2O). Содержит один третичный спиртовый гидроксил и обладает свойствами лактона. При щелочном гидролизе распадается на CO_2 и α,β -диметиллевулиновую кислоту.

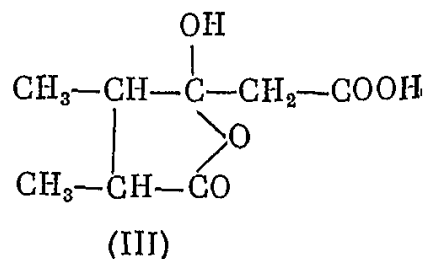
При действии P_2O_5 на метиловый эфир монокроталиновой кислоты был получен ненасыщенный метиловый эфир ангидромонкроталиновой кислоты, переходящий при действии концентрированной HCl в α,β -диметилангеликолактон. На основании этих данных для монокроталиновой кислоты были предложены три возможные формулы (I), (II), (III):



(I)



(II)



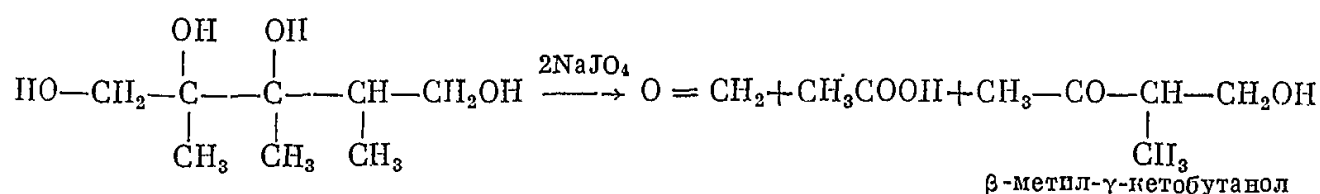
(III)

Из этих формул, отличающихся между собой положением COOH -группы, более вероятной казалась формула (III) [4], содержащая первичную карбоксильную группу, так как в противоположность эфирам, содержащим третичную карбометокси-группу, метиловый эфир монокроталиновой кислоты при действии аммиака легко превращается в соответствующий моноамид.

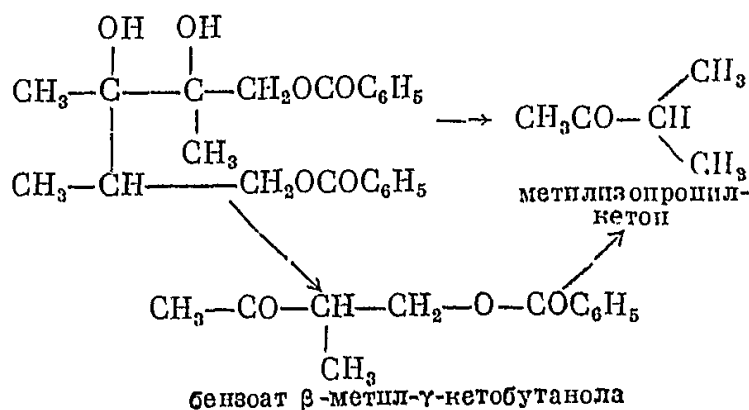
Образование диметилмалеинового ангидрида при окислении монокроталиновой кислоты азотной кислотой и получение уксусной кислоты при окислении ее перманганатом подтверждали правильность этой формулы. Однако попытки получить путем синтеза вещество такого строения не увенчались успехом.

В последнее время на основании новых экспериментальных данных Адамс и сотрудники [5] предложили новую формулу строения монокроталиновой кислоты. Восстановлением метилового эфира монокроталиновой кислоты при помощи LiAlH_4 получается нейтральное кристаллическое вещество состава $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_4$, легко растворимое в воде и спирте, не растворимое в бензоле. Оно содержит две гидроксильные группы (дает дибензоильное производное).

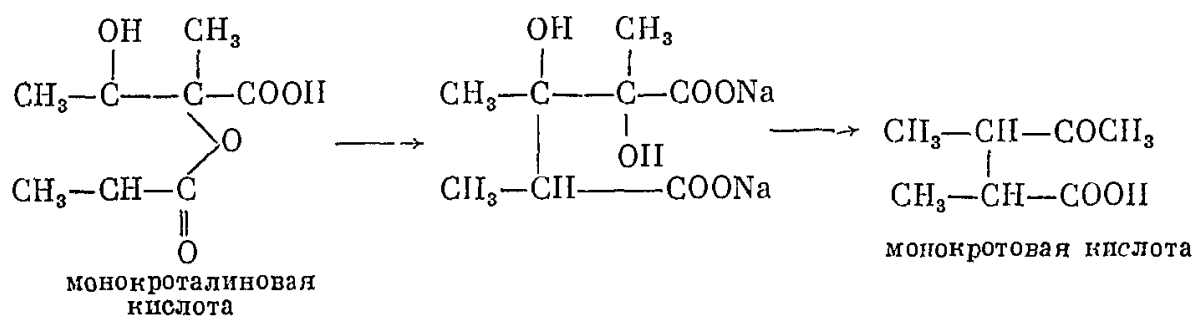
С иодной кислотой это дибензоильное производное дает положительную реакцию на присутствие двух свободных, рядом стоящих гидроксильных групп. Вещество $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{O}_4$ является тетраоксисоединением; вступая в реакцию с двумя молекулами NaJO_4 , образует формальдегид, уксусную кислоту и β -метил- γ -кетобутанол и, следовательно, представляет собой 1,2,3,5-тетраокси-2,3,4-триметилпентан



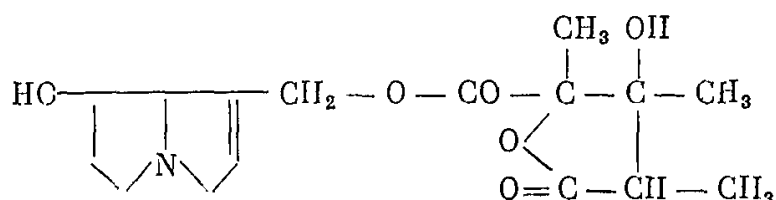
Дибензоат этого соединения реагирует с одной молекулой тетраацетата свинца и дает смесь карбонильных соединений, из которой выделены метилизопропилкетон и β -метил- γ -кетобутанолбензоат, переходящий в метилизопропилкетон. Эти реакции могут быть объяснены, если принять для дибензоата строение 1,5-дибензоил-окси-2,3-диокси-2,3,4-триметилпентана



Отсюда для монокроталиновой кислоты вытекает строение α,β,γ -триметил- β -окси- γ -карбоксивалеролактона, хорошо объясняющее образование монокротовой кислоты



Монокроталин является, таким образом, сложным эфиром ретропептина и монокроталиновой кислоты и имеет следующее строение [5]:



Л и т е р а т у р а

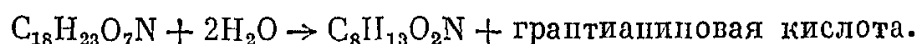
1. Neal, Rusoff. J. Am. Chem. Soc., 57, 2560 (1935).
2. R. Adams, E. Rogers. J. Am. Chem. Soc., 61, 2815 (1939).
3. R. Adams, Long. J. Am. Chem. Soc., 62, 2289 (1940).
4. R. Adams, Wilkinson. J. Am. Chem. Soc., 65, 2203 (1943).
5. R. Adams, Govindachari. J. Am. Chem. Soc., 72, 158 (1950).

19. ГРАНТИАНИН $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_7\text{N}$

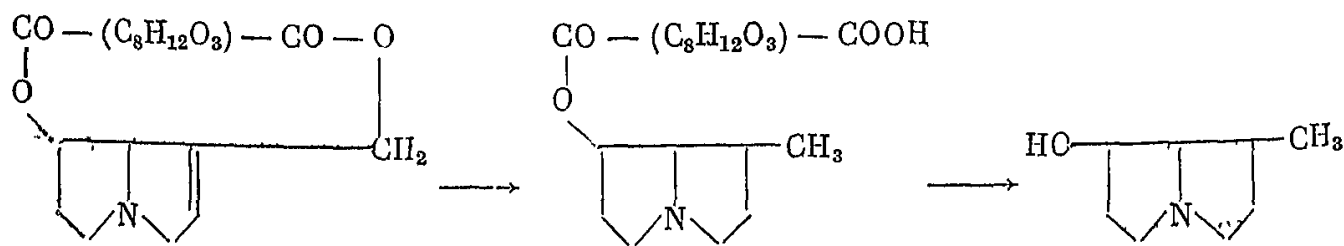
Г р а н т и а н и н выделен из бобового растения *Crotalaria grantiana* [1].

Физические и химические свойства и строение

Грантианин плавится при $204-205^\circ$ (с разлож.), $[\alpha]_D = +50,6^\circ$ (CHCl_3). Образует хлоргидрат, темп. пл. $221-222^\circ$ (с разлож.), пикрат, темп. пл. $225-228^\circ$ (с разлож.), и подметилат, темп. пл. $242-243^\circ$. При нагревании со щелочами распадается на аминокспирт, оказавшийся идентичным с описанным выше ретронепином, и грантианиновую кислоту по схеме.



При гидрировании грантианина поглощаются две молекулы водорода и получается тетрагидрогрантианин $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{O}_7\text{N}$ со свойствами аминокислоты. Последний при щелочном гидролизе распадается на аминокспирт — ретронепканол и грантианиновую кислоту



Грантианин, следовательно, представляет собой циклический диэфир, в котором обе гидроксильные группы ретронецина этерифицированы двуосновой грантианиновой кислотой.

Л и т е р а т у р а

1. R. Adams, Carmack, Rogers. J. Am. Chem. Soc., 64, 571 (1942).

20. ДИКРОТАЛИН $C_{14}H_{19}O_5N$

Дикроталин выделен в 1944 г. из *Crotalaria dura* Вудом и Эвансом и из *C. globifera* Маре [1], темп. пл. 170° (с разлож.). Дает хлоргидрат, темп. пл. $258-260^\circ$ (с разлож.), $[\alpha]_D = +25,7^\circ$ (H_2O), пикрат, темп. пл. $238-240^\circ$ (с разлож.). При щелочном гидролизе дикроталин распадается на аминокспирт, идентичный с ретронецином, и двуосновную дикроталиновую кислоту $C_6H_{10}O_5$, темп. пл. 109° .

Л и т е р а т у р а

1. J. Marais. Onderstepoort J., 20, 61 (1944).

21. СУПИНИН $C_{15}H_{25}O_4N$

Супинин был выделен Г. П. Меньшиковым и Е. Л. Гуревич [1] в 1949 г. из среднеазиатского растения гелиотропа прилегающего — *Heliotropium supinum* L. (сем. бурачниковых — *Borraginaceae*).

Физические свойства

Супинин кристаллизуется из ацетона в виде игл, темп. пл. $146-147,5^\circ$; $[\alpha]_D = -23,8^\circ$. Легко растворим в спирте, трудно в воде и ацетоне.

Химические свойства и строение

Супинин — явно ненасыщенное основание. Подобно всем алкалоидам, выделенным из растений сем. бурачниковых, он является сложным эфиром. При действии щелочи на супинин образуются известная рацемическая трахелантиновая кислота, ранее выделенная при гидролизе трахелантамина и других алкалоидов, и аминокспирт, названный супинидином $C_8H_{13}ON$.

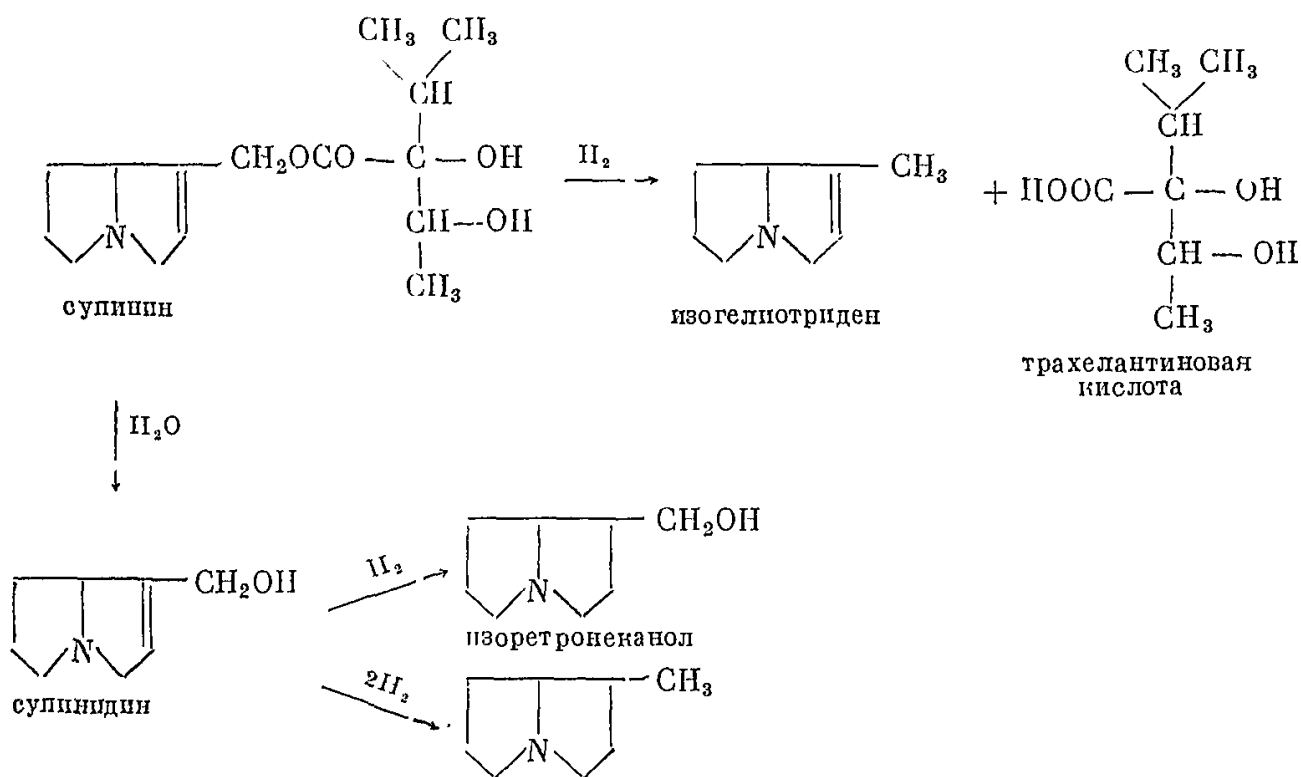
Супинидин — оптически активное вещество; перегоняется в вакууме при $158-159^\circ$ в виде желтого масла. Содержит гидроксильную группу. Строение этого аминокспирта было доказано изучением продуктов каталитического восстановления супинидина и супинина.

При каталитическом восстановлении супинидина с Pt-катализатором происходит присоединение двух атомов водорода к двойной связи и, кроме того, идет замена гидроксильной группы на водород. Образующееся при этом вещество идентично с 1-метилпирролизидином. Отсюда ясно, что супинидин является производным 1-метилпирролизидина и, аналогично ретронецину и гелиотридину, содержит одну подвижную первично-спиртовую гидроксильную группу.

При гидрировании супинидина с Ni-Ренея присоединяется только одна молекула водорода по месту двойной связи с образованием изоретронеканола (1-оксиметилпирролизидина).

При ступенчатом восстановлении супинина с платиновым катализатором происходит восстановление эфирной группы с образованием трахелантиновой кислоты и изогелиотридена. Двойная связь супинина при этом не затрагивается, так как после поглощения одной молекулы водорода реакция прерывается.

Следовательно, супинин имеет такое строение:



Л и т е р а т у р а

1. Г. П. Меньшиков, Е. Л. Гуревич. Журн. общ. химии, 19, 1382 (1949).

II. ПРОИЗВОДНЫЕ α -ГЕЛИОТРИДАНА

22. ЛИНДЕЛОФИН $C_{15}H_{27}O_4N$ И ЛИНДЕЛОФАМИН $C_{20}H_{33}O_5N$

Оба алкалоида выделены С. А. Лабенским и Г. П. Меньшиковым [1] из среднеазиатского растения *Lindelofia anchusoides* (Linde) Lehm., принадлежащего к сем. бурачниковых — *Borraginaceae*.

Физические свойства

Л и н д е л о ф и н — кристаллизуется из ацетона в виде белоснежных октаэдров, темп. пл. $106-107^\circ$; оптически активен, $[\alpha]_D = +50^\circ (C_2H_5OH)$. Хорошо растворим в воде, спирте, ацетоне и хлороформе, трудно в эфире и петролейном эфире. Дает кристаллический пикрат, темп. пл. $123-124^\circ$, и пикролонат, темп. пл. $134-135^\circ$.

Л и н д е л о ф а м и н — кристаллизуется из петролейного эфира в виде длинных блестящих призм, темп. пл. 88° . Легко растворим в ацетоне, спирте, хлороформе, труднее в петролейном эфире, плохо растворим в воде.

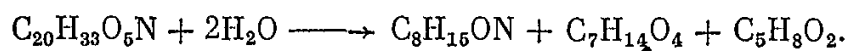
Химические свойства и строение

Л и н д е л о ф и н — изомер трахелантамина и виридифлорида. При щелочном гидролизе он расщепляется на аминокспирт $C_8H_{15}ON$ и кислоту $C_7H_{14}O_4$, идентичную с трахелантиновой кислотой, для которой было

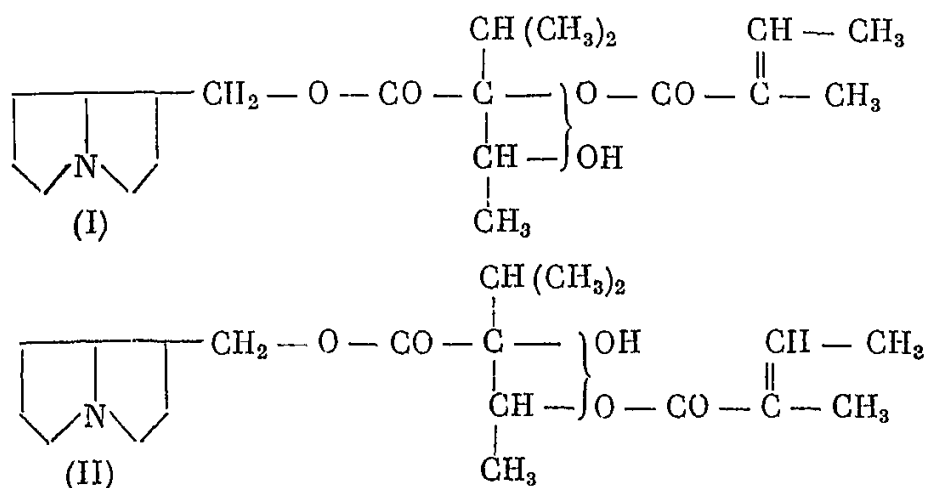
доказано строение 2-метил-3,4-диоксипентан-3-карбоновой кислоты. Аминоспирт оказался правым антиподом изоретронеканола.

Таким образом, линделофин имеет одинаковое строение с трахелантанином (см. стр. 73), а различие их обусловлено только стереоизомерией аминоспирта.

Линделофамин $C_{20}H_{33}O_5N$ — ненасыщенное вещество, содержащее одну гидроксильную группу. Имеет также характер сложного эфира и при нагревании со щелочами образует три соединения: трахелантиную и тиглиновую кислоты и аминоспирт, идентичный с *d*-изоретронеканолом



Линделофамин и линделофин являются эфирами одного и того же аминоспирта — *d*-изоретронеканола и отличаются только этерифицирующей кислотой. Очевидно, что трахелантинová кислота этерифицирует гидроксильную группу *d*-изоретронеканола, тогда как тиглиновая кислота этерифицирует одну из гидроксильных групп трахелантиновой кислоты. Отсюда для линделофамина остается выбор между двумя формулами (I) и (II):



Линделофин и линделофамин являются первыми производными *d*-гелиотридана.

Л и т е р а т у р а

1. С. А. Лабенский, Г. П. Меньшиков. Журн. общ. химии, 18, 1836 (1948).

23. ТЕЗИН $C_{34}H_{42}O_6N_2$

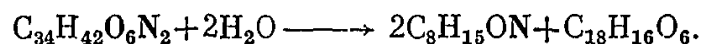
Тезин был открыт А. П. Арендоруком [1] в надземных частях среднеазиатского растения ленец мянквиц — *Thesium Minkwitzianum* В. Fedtsch. (сем. санталовых — *Santalaceae*). Это был первый случай нахождения алкалоидов в растении семейства санталовых.

Физические свойства

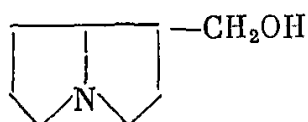
Тезин кристаллизуется из ацетона, темп. пл. 254—256° (с разлож.). Дает ряд кристаллических солей: сульфат, темп. пл. 244—246°, пикрат, темп. пл. 224—226°. Растворяется в кислотах и щелочах, очень трудно растворим в органических растворителях и воде.

Химические свойства и строение

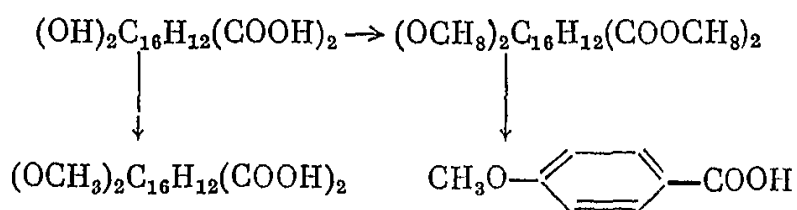
Тезин обладает фенольными свойствами; не содержит метоксильной, метилендиокси- и метилимидной групп. Содержит два фенольных гидроксильных. Тезин — ненасыщенное соединение. Имеет свойства сложного эфира. При гидролизе со щелочами он легко омыляется и дает две молекулы аминоспирта $C_8H_{15}ON$ и кислоту $C_{18}H_{16}O_6N$, названную тезиновой.



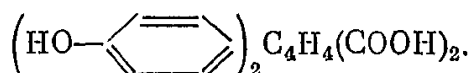
Аминоспирт $C_8H_{15}ON$ кристаллизуется из ацетона, темп. пл. $39-40^\circ$, $[\alpha]_D = +77,5^\circ$ (C_2H_5OH); дает пикрат, темп. пл. $192-193^\circ$, иодметилат, темп. пл. $284-286^\circ$. Содержит одну гидроксильную группу. Образует с хлорангидридом бензойной кислоты соответствующий эфир, темп. пл. $55-56^\circ$; пикрат его плавится при $130-131^\circ$, $[\alpha]_D = +59,68^\circ$. Свойства этого аминоспирта полностью совпадают с *d*-изоретронекаиолом, полученным при гидролизе алкалоида линделофина (см. стр. 70). Аминоспирт имеет, следовательно, строение 1-оксиметилпирролизидина



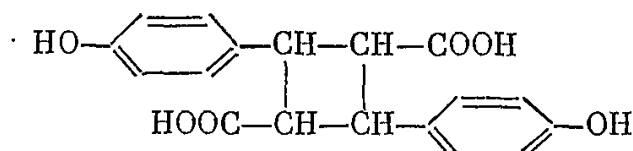
Строение тезиновой кислоты. Тезиновая кислота $C_{18}H_{16}O_6$ кристаллизуется из спирта в виде мелких кристаллов, которые не плавятся до 360° и затем разлагаются. Очень трудно растворима в воде и органических растворителях. Содержит два фенольных гидроксильных и две карбоксильные группы. При метилировании тезиновой кислоты диметилсульфатом с двумя молекулами бикарбоната натрия получается диметиловый эфир, в котором сохраняются две свободные фенольные гидроксильные группы. Метилирование тезиновой кислоты диметилсульфатом и четырьмя молекулами $NaOH$ дает диметоксидиметиловый эфир, переходящий при омылении в диметокситезиновую кислоту. Эта последняя окисляется перманганатом калия до *n*-метокси-бензойной кислоты по схеме



Из этих реакций следует, что в молекуле тезиновой кислоты имеются две оксифенильные группы, связанные с углеродным скелетом, содержащим два карбоксила

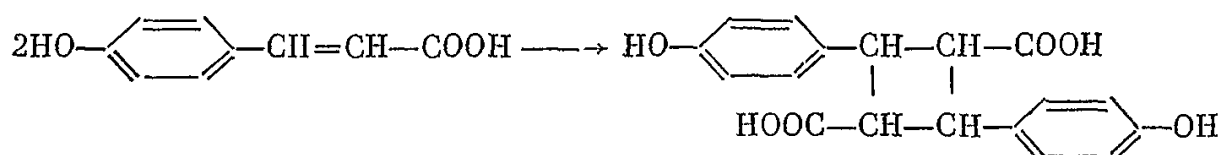


Эти данные позволили Арендоруку рассматривать тезиновую кислоту как производную циклобутана, содержащего два заместителя в виде *n*-оксифенильной группы и два — в виде карбоксильных групп. Тезиновая кислота имеет строение *n*-оксидифенилциклобутандикарбоновой кислоты

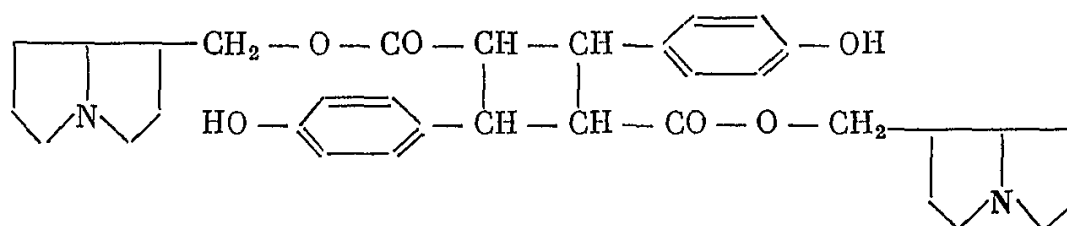


Труксилины — алкалоиды группы кокаина, являются эфирами дифенилциклобутанкарбоновых кислот. Подобно этим кислотам, тезиновая кислота претерпевает ряд стереохимических превращений и дает две изомерные кислоты, темп. пл. 272° и 286°. При сплавлении тезиновой кислоты с КОН получается изомерная ей кислота, темп. пл. 272°, хорошо кристаллизующаяся из воды, резко отличающаяся своей легкой растворимостью в органических растворителях.

Тезиновая кислота является димером *n*-оксикоричной кислоты. Последняя при облучении солнечным светом дает *n*-оксифенилбутандикарбоновую кислоту, идентичную с тезиновой кислотой



Строение тезина (эфира тезиновой кислоты и *d*-изоретронеканола) выражается следующей формулой:



Л и т е р а т у р а

1. А. П. Арендорук. Диссертация (1953).

III. ПРОИЗВОДНЫЕ l-ПСЕВДОГЕЛИОТРИДАНА

24. ТРАХЕЛАНТАМИН $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}$ И ТРАХЕЛАНТИН $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}$ (N-ОКИСЬ ТРАХЕЛАНТАМИНА)

Из среднеазиатского растения *Trachelanthus Korolkowii* (Lipsky) В. Fedtsch., принадлежащего к сем. бурачниковых — *Borraginaceae*, Г. П. Меньшиков и Г. М. Бородина [1] выделили два алкалоида: трахелантaмин и трахелантин (N-окись трахелантамина). Количество этих алкалоидов сильно меняется в зависимости от времени сбора растения. Содержание алкалоидов в растении, собранном в мае, достигает 2—2,5%; из них 90% находится в виде N-окиси трахелантамина; растение, собранное в июле, содержало только 0,4% трахелантамина, N-окиси не было обнаружено.

Физические свойства

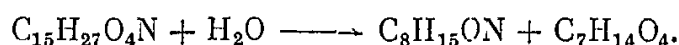
Трахелантaмин кристаллизуется из смеси петролейного эфира и ацетона в бесцветных ромбических кристаллах, темп. пл. 91—92°, $[\alpha]_D =$

$= -18,14^\circ$. Хорошо растворим в воде, спирте и ацетоне, плохо в петролейном эфире. Водные растворы его сильно щелочные на лакмус. Дает пикрат, темп. пл. $155-156^\circ$.

Т р а х е л а н т и н (N-окись трахелантамина) кристаллизуется из ацетона в виде длинных бесцветных игл, темп. пл. $166-167^\circ$, $[\alpha]_D = -22,46^\circ$. Трахелантин хорошо растворим в воде и спирте, труднее в ацетоне, почти не растворим в петролейном эфире. Его водные растворы нейтральны на лакмус.

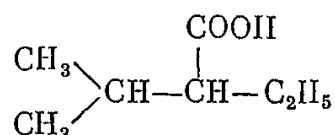
Химические свойства и строение

Т р а х е л а н т а м и н — сильное основание. При нагревании со щелочами распадается на аминокспирт — трахелантамидин $C_8H_{15}ON$ и трахелантиновую кислоту $C_7H_{14}O_4$ по схеме



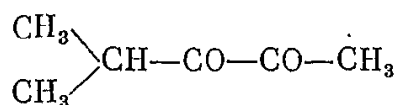
Строение трахелантиновой кислоты. Трахелантиновая кислота, темп. пл. $93-95^\circ$, оптически не активна, содержит две гидроксильные и одну карбоксильную группы.

При восстановлении ее иодистоводородной кислотой и красным фосфором обе гидроксильные группы заменяются водородом с образованием этилизопропилуксусной кислоты

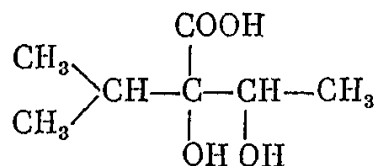


Получение этой кислоты показывает, что трахелантиновая кислота является производным 2-метилгептан-3-карбоновой кислоты.

Положение гидроксильных групп было установлено при окислении трахелантиновой кислоты окисью ртути. Образование при этой реакции метилизопропилдикетона



показало, что гидроксильные группы в молекуле исходной кислоты должны занимать положение 3,4, а следовательно, трахелантиновая кислота должна иметь строение 2-метил-3,4-диоксипентан-3-карбоновой кислоты



Таким образом, трахелантиновая кислота отличается от гелиотриновой только тем, что вторичноспиртовый гидроксил трахелантиновой кислоты в гелиотриновой кислоте заменен группой — ONH_2 .

Строение трахелантамидина и псевдогелиотрида. Т р а х е л а н т а м и д и н $C_8H_{15}ON$ — изомер оксигелиотрида. Жидкое основание, темп. кип. $114-115^\circ$ (3 мм). Дает кристаллический хлоргидрат, темп. пл. 110° , пикрат, темп. пл. 174° . Содержит одну гидроксильную группу и третичный атом азота.

При действии тионилхлорида происходит замена гидроксильной группы на атом хлора. Полученный, таким образом, монохлорид $C_8H_{14}NCl$ дает при восстановлении натрием в изоамиловом спирте насыщенное основание $C_8H_{15}N$, не идентичное с гелиотриданом, названное псевдогелиотриданом.

При окислении трахелантамидина хромовой кислотой была получена аминокислота $C_8H_{13}O_2N$, содержащая то же количество углеродных атомов, как исходный трахелантамидин, что указывает на первичный характер гидроксильной группы трахелантамидина. При декарбоксилировании аминокислоты было получено основание $C_7H_{13}N$, идентичное с пирролизидином. Таким образом, псевдогелиотридан, так же как гелиотридан, является производным пирролизидина.

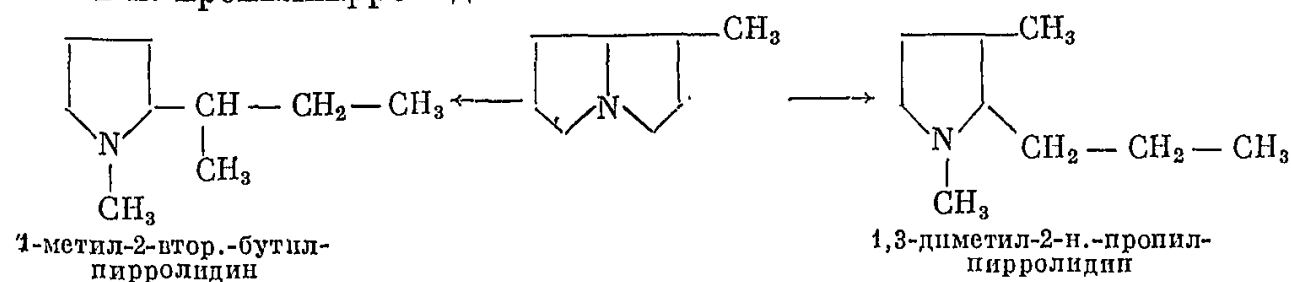
Оставалось установить, отличается ли псевдогелиотридан от гелиотридана положением метильной группы или является его диастереоизомером. Решение этого вопроса было достигнуто путем изучения продуктов первой стадии гофманского распада псевдогелиотридана.

При проведении гофманского распада иодметилата псевдогелиотридана оказалось, что полученное дес-основание не идентично с дес-основанием гелиотридана.

При каталитическом гидрировании дес-N-метилпсевдогелиотридан переходит в дигидро-дес-основание. Последнее при дегидрировании дало оптически активное вещество, в котором один из асимметрических атомов углерода должен, следовательно, находиться в боковой цепи.

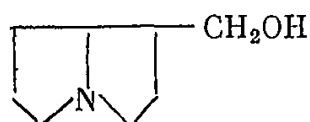
Оптически активный дес-N-метилпсевдогелиотридан, имеющий асимметрический центр в боковой цепи, мог получиться только из 1-метилпирролизидина.

Следовательно, псевдогелиотридан имеет строение 1-метилпирролизидина и при 1-й стадии гофманского распада и последующем гидрировании дает дигидро-дес-основание, имеющее строение 1-метил-2-втор.-бутилпирролизидина, тогда как гелиотридан в тех же условиях образует 1,3-диметил-2-н.-пропилпирролизидин

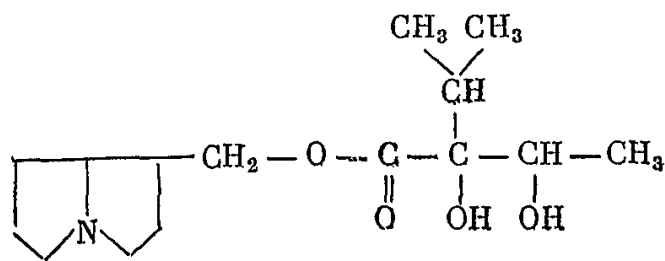


Различие свойств псевдогелиотридана и гелиотридана, а также различие направления гофманского распада обусловлены диастереоизомерией.

Отсюда видно, что трахелантамидин имеет строение



Строение трахелантамина — сложного эфира трахелантидина и трахелантиновой кислоты выражается, таким образом, следующей формулой:



Трахелантин представляет собой N-окись трахелантамина.

При восстановлении при помощи H_2SO_3 он переходит в трахелантамин; последний при действии H_2O_2 превращается снова в N-окись трахелантамина. При нагревании со щелочами N-окись трахелантамина распадается на N-окись трахелантамидина и трахелантиновую кислоту [2].

Л и т е р а т у р а

1. Г. П. Меньшиков, Г. М. Бородин. Журн. общ. химии, 11, 209 (1941), 15, 225 (1945).
2. Г. П. Меньшиков. Журн. общ. химии, 17, 343 (1947).

25. ВИРИДИФЛОРИН $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}$

Этот алкалоид впервые был выделен Г. П. Меньшиковым [1] из среднеазиатского растения чернокорня зеленоцветного — *Cynoglossum viridiflorum* Pall. (сем. бурачниковых — *Borraginaceae*).

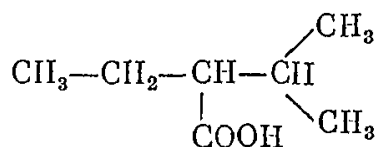
Физические свойства

Виридифлорин кристаллизуется из ацетона в виде мелких призм, темп. пл. $102,5\text{--}103,5^\circ$, $[\alpha]_D = -11,73^\circ$. Хорошо растворим в воде, спирте и горячем ацетоне, трудно в эфире и петролейном эфире.

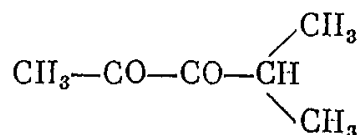
Химические свойства и строение

Виридифлорин $\text{C}_{15}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}$ — изомер трахелантамина. Имеет характер сложного эфира и при нагревании со щелочами распадается на аминокиспирт $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ON}$, идентичный с трахелантидином, полученным при гидролизе трахелантамина (см. стр. 74), и безазотистую виридифлориновую кислоту $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}_4$. Последняя кристаллизуется из хлороформа в бесцветных иглах, темп. пл. $119\text{--}121^\circ$, хорошо растворима в эфире, трудно в хлороформе и петролейном эфире.

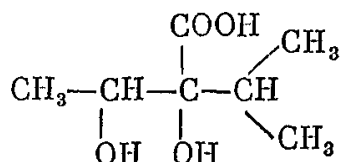
При восстановлении виридифлориновой кислоты иодистоводородной кислотой была получена этилизопропилуксусная кислота



При окислении окисью ртути виридифлориновая кислота переходит в метилизопропилдикетон



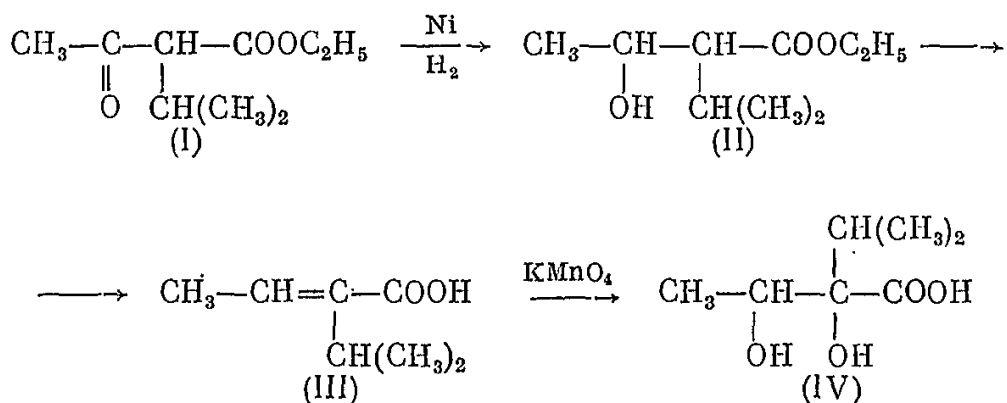
Эти реакции показывают, что виридифлориновая кислота, так же как и трахелантиновая, имеет строение 2-метил-3,4-диоксипентан-3-карбоновой кислоты



Различие этих кислот обусловлено стереоизомерией.

Синтез виридифлориновой кислоты [2]. При каталитическом восстановлении изопропилацетоуксусноэтилового эфира (I) был получен этиловый эфир α -изопропил- β -оксимасляной кислоты (II). Последний при действии P_2O_5 дает смесь ненасыщенных эфиров, переходящих при омылении в изопропилкродоновую кислоту (III). При окислении этой кислоты $KMnO_4$ получается α -изопропилдиоксимасляная кислота, идентичная с виридифлориновой кислотой (IV).

Эту серию реакций можно изобразить следующей схемой:



Виридифлорин и трахелантамин имеют, таким образом, одинаковое строение (см. стр. 74), а различие их обусловлено только пространственной конфигурацией этерифицирующих кислот.

Л и т е р а т у р а

1. Г. П. Меньшиков. Журн. общ. химии, 16, 1311 (1946); 17, 343 (1947); 18, 1736 (1948).
2. R. Adams, W. Herz. J. Am. Chem. Soc., 72, 155 (1950).

IV. ПРОИЗВОДНЫЕ α -ПСЕВДОГЕЛИОТРИДАНА

26. ЛАБУРНИН $C_8H_{15}ON$

Л а б у р н и н выделен Галиновским и сотрудниками [1] в малом количестве из растения золотой дождь—*Cytisus laburnum*, наряду с цитизином.

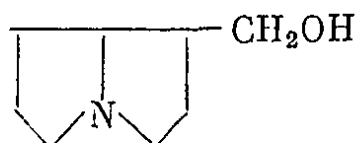
Физические свойства

Лабурнин — подвижная гигроскопическая жидкость, $[\alpha]_D = +15,45^\circ$ (C_2H_5OH). Дает кристаллические соли, например: пикрат, темп. пл. 174° , пикролонат, темп. пл. 182° .

Химические свойства и строение

Лабурнин содержит гидроксильную группу; азот — третичный, стоит в двух кольцах, так как после третьей стадии гофманского распада получается безазотистое вещество. При окислении лабурнина хромовой кислотой образуется аминокислота, что указывает на наличие в молекуле лабурнина группы — CH_2OH . При декарбоксилировании аминокислоты получена маслообразная жидкость, пикрат которой оказался идентичным с пикратом пирролизидина. Этим была доказана принадлежность лабурнина к производным пирролизидина. Так как температуры плавления пикрата и пикролоната лабурнина и трахелантамидина оди-

наковы, то не исключена возможность, что лабурнин является антиподом трахелантамидина следующего строения:



Интересно отметить первый случай нахождения алкалоидов таких различных циклических систем, как производное пирролизидина и цитизин в одном растении.

Л и т е р а т у р а

1. F. Galinovsky, Holdberger, Pöhm. Monatsh., 80, 550 (1949).

Фармакологические свойства и применение в медицине

Большинство алкалоидов гелиотриданового ряда характеризуется активным влиянием на нервную систему, главным образом атропиноподобным действием на органы с холинэргической иннервацией.

П л а т и ф и л л и н — впервые исследован в СССР (Я. Х. Полле, Г. С. Гвишиани, Ю. И. Сырнева). Обладает атропиноподобным действием. Расслабляет гладкую мускулатуру, расширяет зрачок, уменьшает секрецию желез. Менее активен и менее токсичен, чем атропин. Применяется в медицине в качестве спазмолитического средства при заболеваниях внутренних органов, бронхиальной астме и других заболеваниях. В глазной практике применяется вместо атропина для расширения зрачка.

С е н е ц и ф и л л и н — выраженным атропиноподобным действием не обладает.

Т р а х е л а н т а м и н, в и р и д и ф л о р и н, с у п и н и н — обладают атропиноподобным действием. Менее активны, чем платифиллин. Наиболее активен супинин (М. Д. Машковский).

Г е л и о т р и н и л а з и о к а р п и н — обладают слабым атропиноподобным действием. Имеют токсикологическое значение, так как вызывают поражение печени. При случайном попадании в организм семян гелиотропа, содержащих гелиотрин и лазиокарпин, развивается токсический гепатит (М. Ф. Мирочник, Н. Исмаилов, Г. Н. Терехов, Д. Н. Сахибов и др.).

С е н е ц и о н и н — по действию близок лазиокарпину.

Т е з и н — обладает курареподобным действием (М. Д. Машковский).

О Т Д Е Л В Т О Р О Й

ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРИДИНА

Группа производных пиридина охватывает большое число алкалоидов различной степени сложности. Между ними встречаются как производные самого пиридина, так и гексагидропиридина (пиперидина). С другой стороны, известны и простые, моноциклические основания этого ряда и более сложные вещества, заключающие несколько конденсированных или неконденсированных колец.

На основании этих структурных признаков можно подразделить пиридиновые алкалоиды на следующие группы:

1. Простые производные пиперидина:

Группа пиперидина.

Группа кониина.

Группа лобелина, лелобина и лобинина.

2. Простые моноциклические производные пиридина и тетрагидропиридина:

Группа ареколина.

Группа рицинина.

3. Бициклические производные, заключающие неконденсированные пиперидиновое и пирролидиновое кольца:

Группа никотина.

4. Бициклические производные, заключающие 2 неконденсированных пиперидиновых кольца:

Группа анабазина.

5. Бициклические производные, заключающие конденсированные пирролидиновое и пиперидиновое кольца:

Группа атропина.

Группа эргонина.

6. Бициклические производные, заключающие 2 конденсированных пиперидиновых кольца:

Группа лупинана (октагидропиридоколина или хинолизина).

Группа псевдопельтьерина.

ПРОСТЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНА

1. ГРУППА ПИПЕРИДИНА

1. ПИПЕРИДИН $C_5H_{11}N$

П и п е р и д и н впервые достоверно найден Н. К. Юрашевским и С. И. Степановым [1] в растении *Petrosimonia monandra* (Pall.) Bge (сем. маревых — *Chenopodiaceae*). Из общей суммы алкалоидов в 1,5% пиперидина было выделено 1,33% от сухого веса растения.

Л и т е р а т у р а

1. Н. К. Юрашевский, С. И. Степанов. Журн. общ. химии, 9, 1687 (1939).

2. МЕТИЛПИПЕРИДИН $C_6H_{13}N$

М е т и л п и п е р и д и н выделен Н. К. Юрашевским и С. И. Степановым [1] из надземных частей растения гиргенсонии двукрылой — *Girgensohia diptera* Bge, произрастающей в Ферганской долине.

Л и т е р а т у р а

1. Н. К. Юрашевский, С. И. Степанов. Журн. общ. химии, 9, 2203 (1939).

3. 2,6-ДИМЕТИЛПИПЕРИДИН $C_7H_{15}N$ И 1,2,6-ТРИМЕТИЛПИПЕРИДИН $C_8H_{17}N$

Из надземных частей нанофитона ежового — *Nanophyton erinaceum* (Pall.) Bge (сем. маревых — *Chenopodiaceae*) А. Д. Кузовковым и Г. П. Меньшиковым [1] впервые выделен 2,6-диметилпиперидин и 1,2,6-триметилпиперидин.

Л и т е р а т у р а

1. А. Д. Кузовков, Г. П. Меньшиков. Журн. общ. химии, 20, 1524 (1950).

4. СЕДАМИН $C_{14}H_{21}ON$

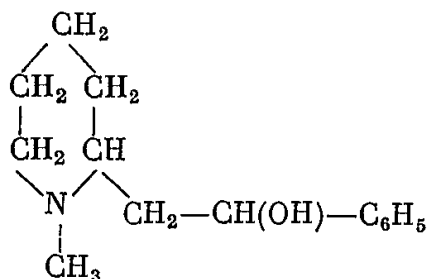
С е д а м и н был найден Д. Г. Колесниковым и А. Г. Шварцманом [1] в 1939 г. в очитке едком — *Sedum acre* L.

Позже, в 1945 г., он был выделен Марионом [2] из того же растения, наряду с никотином.

Физические свойства

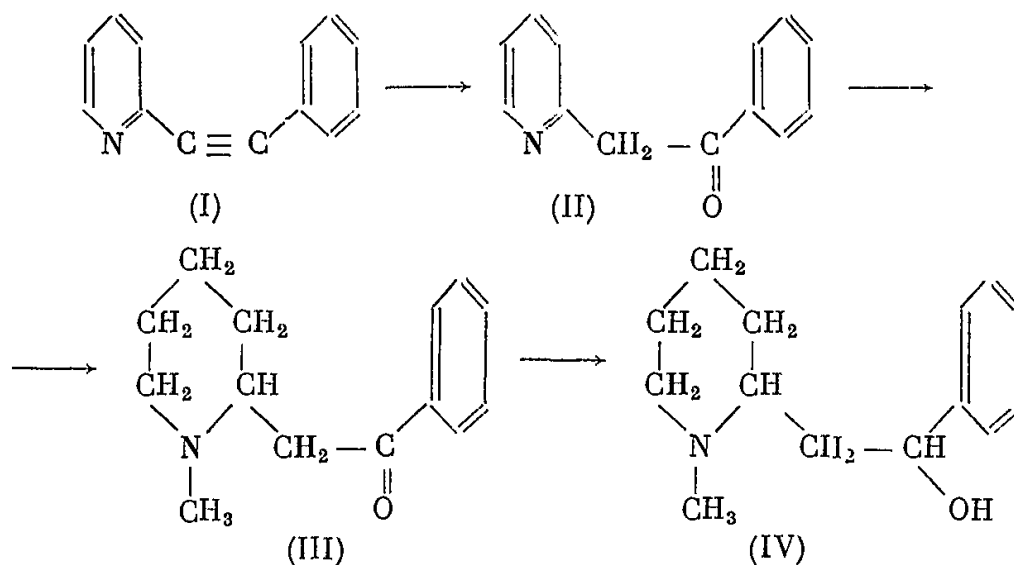
Седамин плавится при 88—89°; дает хлоргидрат, темп. пл. 205°. Вначале для него была дана брутто-формула $C_{17}H_{24}O_2N$, затем она была заменена брутто-формулой $C_{14}H_{21}ON$.

Строение седамина. Состав седамина, а также наличие N-метилизопелтьерина и 1-метил-2-(β-оксипропил)-пиперидина в одном из видов *Sedum*, а именно, *Sedum sarmentosum*, позволило предположить, что седамин, возможно, является N-метилпиперидином, содержащим в положении 2-β-окси-фенилэтильную группу [2]



Формула эта была подтверждена синтезом.

Синтез седамина [3]. 1- α -Пиридил-2-фенилацетилен (I) при действии концентрированной H_2SO_4 превращался в α -фенацилпиридин (II), четвертичная соль которого при каталитическом восстановлении в присутствии PtO_2 образует смесь веществ, из которой были выделены 1-метил-2-фенацилпиперидин (III) и 1-метил-2-(β -окси- β -фенилэтил)-пиперидин по следующей схеме:



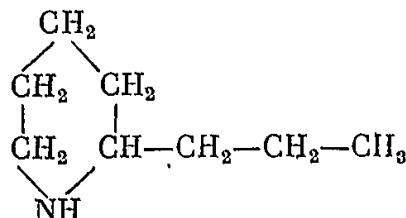
Смешанная проба седамина и синтетического основания (IV) не дает понижения температуры плавления. Однако хлоргидрат седамина плавится при 205°, а температура плавления хлоргидрата синтетического основания (IV) 185°. Такое различие температур плавления хлоргидратов может быть объяснено тем, что седамин, вероятно, оптически активен, тогда как синтетическое основание является рацематом. Идентичность седамина и синтетического основания 1-метил-2-(β-окси-β-фенилэтил)-пиперидина подтверждается также сравнением их спектров поглощения.

Л и т е р а т у р а

1. Д. Г. Колесников, А. Г. Шварцман. Журн. общ. химии, 9, 2156 (1939).
2. L. Marion. Can. J. Res., B23, 165 (1945).
3. L. Marion, R. Lavigne, L. Lemay. Can. J. Chem., 29, 347 (1951).

II. ГРУППА КОНИИНА

Существует целый ряд алкалоидов, являющихся кислородными производными α -пропилиперидина



в которых кислород находится или в виде гидроксильной, или в виде карбонильной группы. К этой группе алкалоидов относятся основания, выделенные из болиголова — *Conium maculatum* L. (сем. зонтичных — *Umbelliferae*) и из коры гранатного дерева — *Punica granatum* L. (сем. миртовых — *Myrtaceae*).

В настоящее время известны следующие основания этого ряда:

- | | | |
|---|---|--|
| 1. Кониин $C_8H_{17}N$ | } | Выделены из
<i>Conium maculatum</i> |
| 2. N-Метилкониин $C_9H_{19}N$ | | |
| 3. γ -Коницеин $C_8H_{15}N$ | | |
| 4. Конгидрин $C_8H_{17}ON$ | | |
| 5. Псевдоконгидрин $C_8H_{17}ON$ | | |
| 6. Пельтьерин $C_8H_{15}ON$ | } | Выделено
из <i>Punica granatum</i> |
| 7. Изопельтьерин $C_8H_{15}ON$ | | |
| 8. Метилизопельтьерин $C_9H_{17}ON$ | | |
| 9. N-Метилпиперидилпропанон-(2) $C_9H_{17}ON$ | | |

Conium maculatum L. (сем. *Umbelliferae*) — довольно распространенное растение умеренного климата и давно известное своей ядовитостью, изучалось впервые Гизеке в 1827 г. В совершенно чистом виде главный алкалоид кониин был получен только в 1881 г. Гофманом, который установил его правильный состав $C_8H_{17}N$ и строение. Кониин был первым алкалоидом, синтез которого удалось осуществить в 1886 г. А. Ладенбургу. Алкалоиды находятся во всех частях растения; богаче всего ими плоды до их полного созревания; в них находится около 1% кониина, тогда как стебли и листья значительно беднее содержанием алкалоидов.

Алкалоиды коры гранатного дерева, которая уже с очень давних времен применялась в качестве глистогонного, исследовались Ш. Танрэ, который выделил из коры в 1873 г. пельтьерин и ряд других оснований. Дальнейшее изучение этих веществ было проведено главным образом К. Гессом и Мейзенгеймером.

Физические свойства

1. Кониин — представляет собой бесцветную жидкость с сильным запахом и имеет сильно щелочную реакцию. Легко растворим в воде и в органических растворителях; растворимость в воде около 1%; в холодной воде растворимость больше, чем в горячей, так что растворы, насыщенные на холоду, при нагревании мутнеют; темп. кип. $165,7\text{—}165,9^\circ$ (759 мм), темп. пл. 2° , $d_4 = 0,8438$, $[\alpha]_D = +15,7^\circ$.

2. N-Метилкониин — находится в растении в очень небольшом количестве. Бесцветное масло; темп. кип. $173\text{—}174^\circ$, $d = 0,8318$, $[\alpha]_D = +81,33^\circ$.

3. γ -Коницеин — находится в растении вместе с конином в довольно значительном количестве. Бесцветное масло, трудно растворимое в воде; темп. кип. $173\text{—}174^\circ$ (752 мм) или $64\text{—}65^\circ$ (14 мм).

4. Конгидрин — содержится в растении в количестве около 0,01%. Бесцветное кристаллическое вещество. Из эфира кристаллизуется в листочках; темп. пл. $120\text{—}121^\circ$, темп. кип. $225\text{—}226^\circ$, $[\alpha]_D = +10^\circ$. Довольно легко растворим в воде, спирте и эфире.

5. Псевдоконгидрин — находится в растении в очень малом количестве. Кристаллический порошок, легко расплывающийся на воздухе. Легко растворим в обычных растворителях; темп. пл. $105\text{—}106^\circ$, темп. кип. $236\text{—}236,5^\circ$, $[\alpha]_D = +11^\circ$. Для отделения его от конгидрина пользуются тем, что хлоргидрат последнего трудно растворим и легко выкри-

сталлизовывается, тогда как хлоргидрат псевдоконгидрина остается в маточнике.

6. П е л ь т ь е р и н — впервые выделен Ш. Танрэ в 1878 г. Представляет собой маслообразную жидкость, быстро темнеющую и осмоляющуюся на воздухе; темп. кип. 195° (с частичным разлож.), темп. кип. 106° (21 мм). Растворим в воде, спирте, эфире и хлороформе и имеет сильно щелочную реакцию; $[\alpha]_D = -34,1^{\circ}$. Дает ряд хорошо кристаллизующихся солей. Для выделения и очистки пельтьерина особенно подходящим является хорошо кристаллизующийся бромгидрат, имеющий темп. пл. 140° .

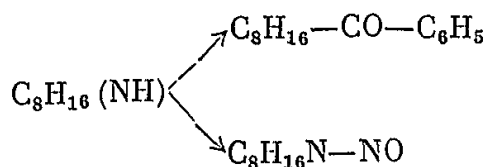
7. И з о п е л ь т ь е р и н — под этим названием Ш. Танрэ сначала описал вещество, которое по своим свойствам совершенно совпадало с пельтьерином и отличалось от него только своей *оптической неактивностью*, т. е. было рацемическим пельтьерином. К. Гесс позднее описывает под тем же именем вещество, отличающееся по свойствам от пельтьерина и представляющее собой бесцветное маслообразное вещество, темп. кип. 107° (11 мм), и оптически неактивное. Его бромгидрат имеет темп. пл. 149° , а пикрат плавится при 154° .

8. М е т и л и з о п е л ь т ь е р и н — был сначала описан Ш. Танрэ под названием «метилпельтьерина», так как он считал его за метильное производное пельтьерина. Последующие работы Гесса и Г. Танрэ показали, однако, что он является производным не пельтьерина, а изопельтьерина, из которого он может быть получен путем метилирования. Маслообразное вещество; темп. кип. $106-108^{\circ}$ (45 мм), $[\alpha]_D = +27,7^{\circ}$. Хлоргидрат; темп. пл. 158° . Дает семикарбазон (темп. пл. 169°), оксим (темп. кип. 160° , 12 мм) и гидразон (темп. кип. $154-155^{\circ}$, 29 мм).

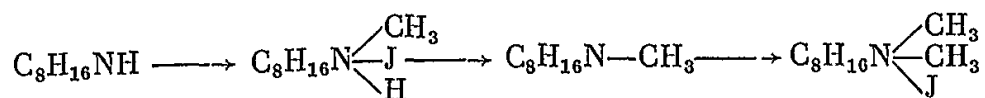
9. N - М е т и л п и п е р и д и л п р о п а н о н - (2) — изомер метил-изопельтьерина — был выделен в ничтожном количестве К. Гессом. Бесцветное масло; темп. кип. $82-84^{\circ}$ (19 мм). Пикрат имеет темп. пл. $160-161^{\circ}$, а хлораурат — темп. пл. $115-116^{\circ}$.

Химические свойства и строение

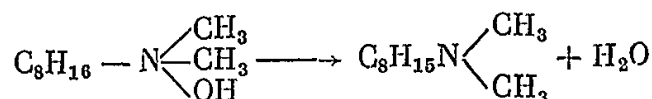
1. К о н и и н — является вторичным основанием и в качестве такового дает бензоильное производное и нитрозамин



Применяя к нему реакцию Гоффмана, нашли, что при действии CH_3J он сначала дает иодгидрат N-метилкониина, который при дальнейшем действии CH_3J присоединяет молекулу последнего, давая иодметилат метилкониина

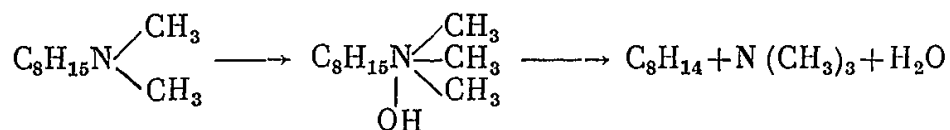


При перегонке аммонийного основания, получаемого действием $\text{Ag}(\text{OH})$ на этот иодметилат, образуется новое трегичное основание дес-N-диметилкониина



Реакция протекает, таким образом, совершенно так же, как и в случае пиперидина.

При повторении ее с иодметилатом дес-N-диметилкониина, происходит распад молекулы с отщеплением воды и триметиламина и образованием ненасыщенного углеводорода конилена

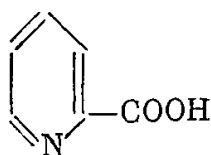


Это течение реакции показывает, что кониин ведет себя совершенно аналогично пиперидину и должен, подобно последнему, иметь циклическое строение.

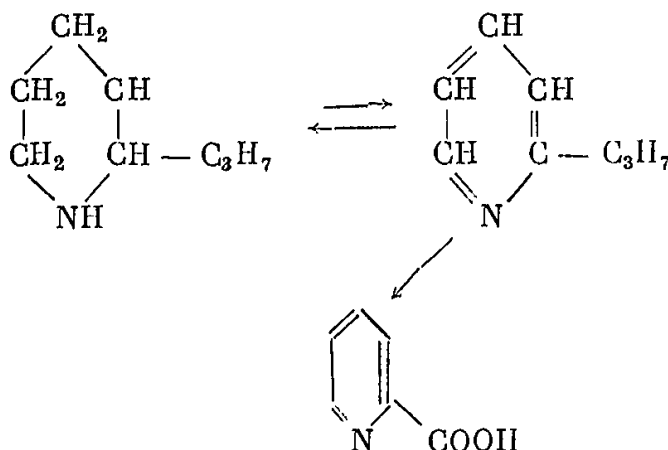
Сравнивая состав пиперидина $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}$ и кониина $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}$, мы видим, что они отличаются на C_3H_6 . Можно, таким образом, рассматривать кониин как пиперидин, замещенный группой C_3H_7 . Этот остаток может быть, очевидно, или тремя метильными группами, или метильной и этильной, или, наконец, пропильной группой.

Если нагревать кониин с цинковой пылью, то происходит отщепление шести атомов водорода с образованием слабоосновного вещества $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}$, названного **конирином**. В этом отношении кониин ведет себя совершенно аналогично пиперидину, который при дегидрировании тоже теряет шесть атомов водорода и переходит в пиридин.

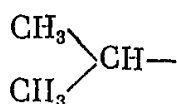
При окислении конирина была получена пиколиновая (α -пиридин-карбоновая) кислота



Этот опыт решает вопрос о строении кониина: из него следует, что кониин есть действительно производное пиперидина и что замещающая группа C_3H_7 является одной пропильной группой, стоящей в α -положении

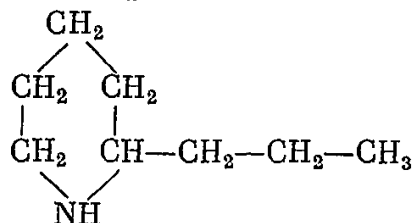


Единственным невыясненным моментом остается еще строение этой пропильной группы, которая, как известно, может быть или нормально пропильной $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$ или изопропильной



Так как конирин оказался отличным от α -изопропилпиридина, полученного синтетическим путем, то тем самым решается вопрос о его строении:

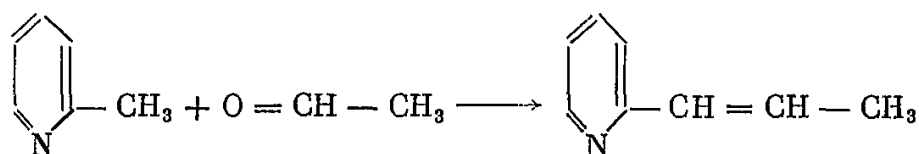
он должен быть α -н.-пропилпиридином



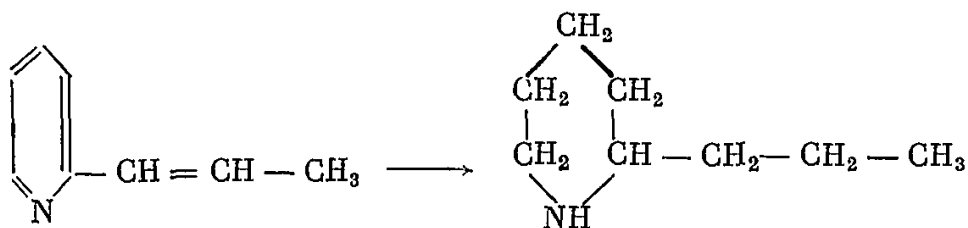
Наличие асимметрического углерода в этой формуле объясняет оптическую активность кониина.

Синтез кониина. Кониин $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{N}$ был первым из природных алкалоидов, который удалось получить синтетическим путем. Этот синтез был осуществлен в 1886 г. Ладенбургом.

Для этого α -пиколин (α -метилпиридин) конденсируется с уксусным альдегидом, причем образуется пропенилпиридин

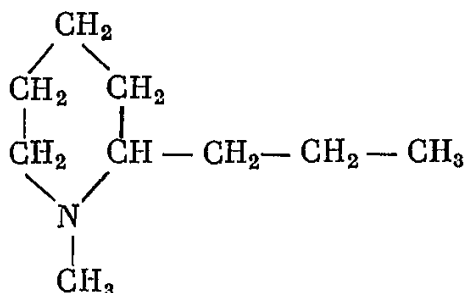


При энергичном восстановлении последнего натрием и абсолютным спиртом (эта реакция была специально разработана Ладенбургом для этой цели) происходит гидрирование как пиридинового кольца, так и боковой цепи и образуется неактивный α -пропилпиридин



Это вещество было затем подвергнуто расщеплению на оптически активные изомеры путем кристаллизации его соли с *d*-винной кислотой. Левый изомер, полученный таким путем, оказался идентичным с природным кониином. Впоследствии этот синтез неоднократно повторялся с различными вариациями, касающимися как метода конденсации пиколина с альдегидом, так и способа гидрирования. Принципиально же все эти модификации не отличаются от первоначального метода.

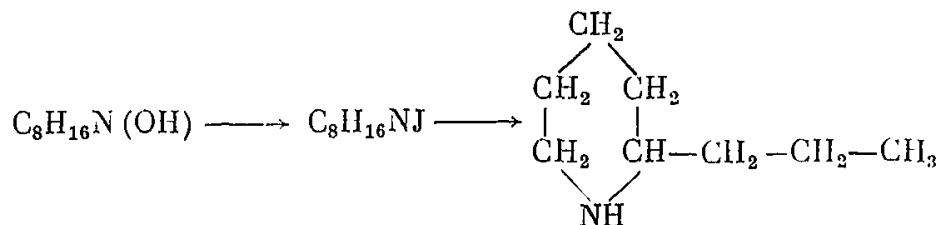
Н-М е т и л к о н и и н $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}$ — строение этого третичного основания вытекает, естественно, из структуры кониина, так как метилкониин легко получается путем метилирования кониина



К о н г и д р и н $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{ON}$ — был открыт Вертгеймом в 1856 г. Количество его в *Conium maculatum* L. очень мало (около 0,01 %).

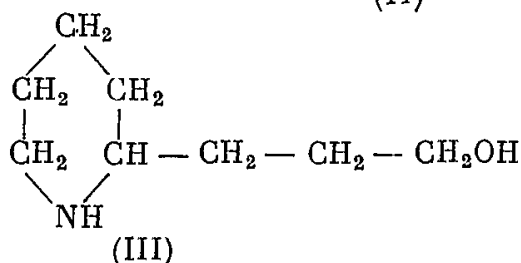
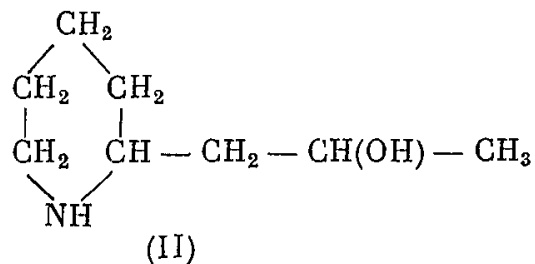
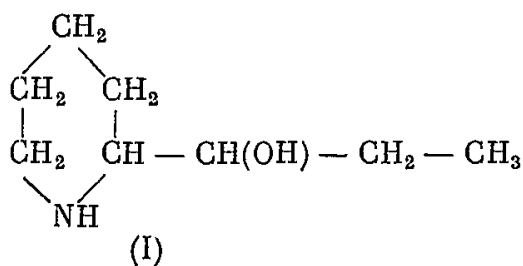
Конгидрин, подобно кониину, является вторичным основанием. Кислородный атом находится в форме гидроксильной группы. При нагревании конгидрина с HI происходит замена OH на иод с образованием иодированного основания $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NI}$.

При восстановлении последнего с цинковой пылью получается конииин

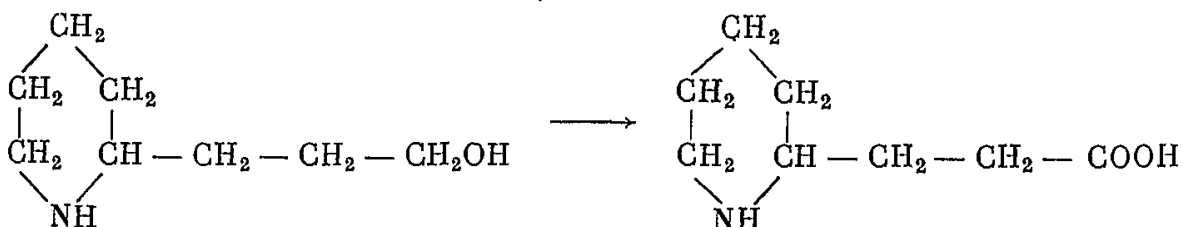


Таким образом, конгидрин является гидроксильрованным производным конииина.

Так как при окислении конгидрина получается α -пипеколиновая (α -пиперидинкарбоновая) кислота, то ясно, что гидроксильная группа должна стоять в боковой цепи, и для нее возможны три положения:

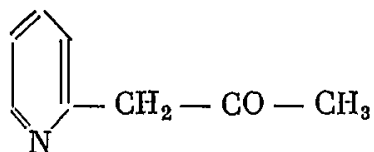


Формула (III) исключается тем, что при окислении такого вещества должна была бы образоваться кислота, имеющая то же число углеродных атомов, как и исходное вещество; такой кислоты

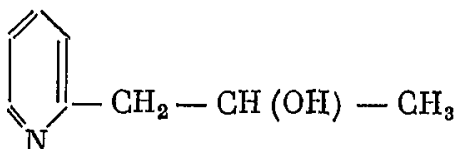


при окислении конгидрина получить не удастся. Остается выбор между формулами (I) и (II). Решение этого на первый взгляд простого вопроса натолкнулось, однако, на значительные экспериментальные трудности.

Подвергая конгидрин каталитическому дегидрированию (при помощи платины и палладия), получают смесь двух пиридиновых оснований, одно из которых имеет кетонный, а второе спиртовый характер. Первое оказалось идентичным с пиридил-2-пропаноном, полученным синтетически

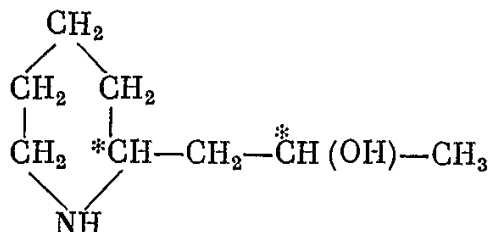


а второе — соответствующим спиртом



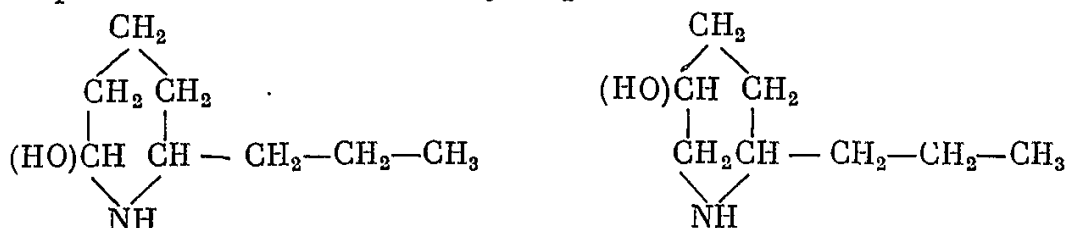
Образование этих веществ показывает, что гидроксильная группа конгидрина должна стоять при втором углероде боковой цепи, так что

конгидрин имеет строение

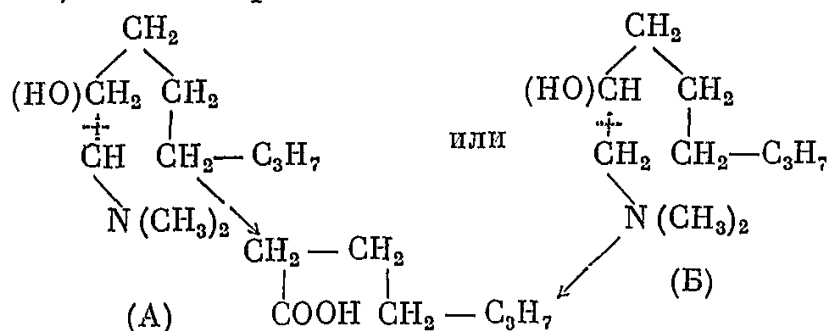


Так как это вещество имеет два асимметрических углерода C^* и притом структурно неодинаковых, то возможно существование четырех оптически активных и двух рацемических форм.

Псевдоконгидрин $\text{C}_8\text{H}_{17}\text{ON}$ — этот изомер конгидрина находится в растении в ничтожном количестве. Его строение было выяснено только в 1933 г. Псевдоконгидрин является, подобно конгидрину, вторичным основанием. При гофманской реакции получается, после первой ее стадии, ненасыщенное основание (дес-диметилпсевдоконгидрин) $\text{C}_{10}\text{H}_{21}\text{ON}$, которое при каталитическом гидрировании дает дигидро-дес-основание $\text{C}_{10}\text{H}_{23}\text{ON}$. При окислении последнего образуется энантовая кислота $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$. Это показывает, что гидроксильная группа в псевдоконгидрине стоит *не в боковой цепи*, как в конгидрине, а в самом кольце, и притом при пятом или шестом углероде

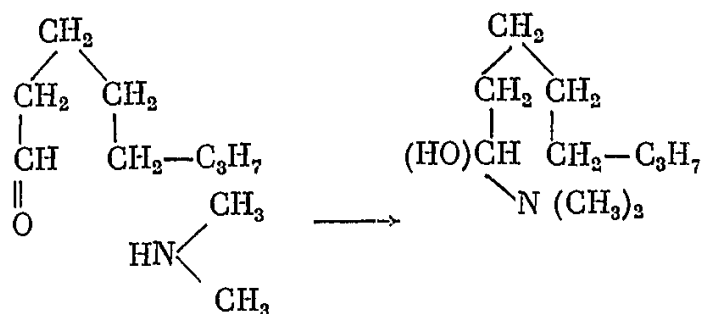


Дигидро-дес-основание, получаемое при гофманском распаде, должно, таким образом, иметь строение



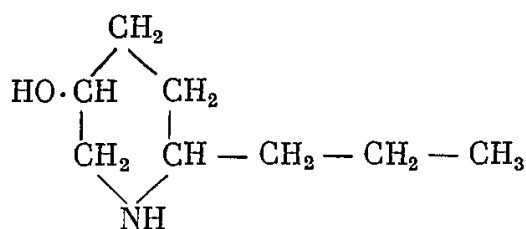
так как оба эти вещества могут дать при окислении энантовую кислоту.

Формула (А) исключается на том основании, что вещество такого строения есть не что иное, как продукт присоединения диметиламина к октиловому альдегиду (типа альдегид-аммиака)



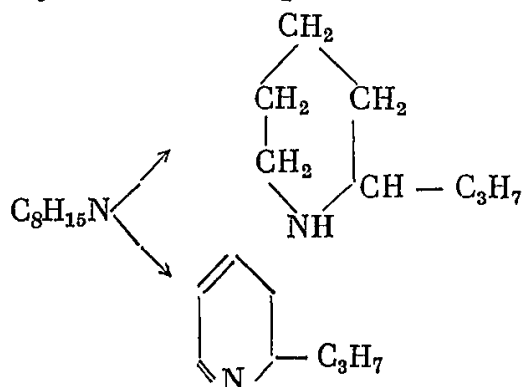
Вещества такого строения очень неустойчивы по отношению к кислотам и легко распадаются обратно на альдегид и амин, тогда как дигидро-дес-ди-N-метилпсевдоконгидрин является веществом, устойчивым по отношению к кислотам.

Таким образом, строение псевдоконгидрина должно быть изображено формулой

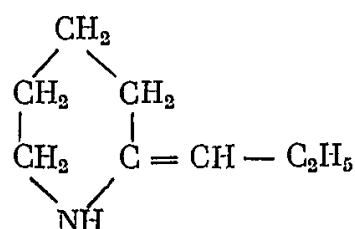
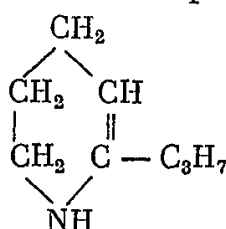
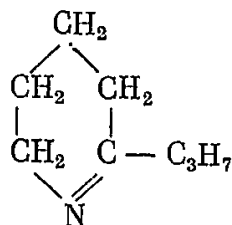


Под влиянием различных реактивов в зависимости от условий, конгидрин и псевдоконгидрин переходят в целый ряд оснований $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}$, известных под общим названием «коницеинов». Из этих веществ мы рассмотрим только так называемый γ -коницеин, так как это вещество находится в *Conium maculatum* в довольно значительном количестве, тогда как остальные изомеры в природе не были найдены.

γ -Коницеин $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}$ —подобно конину, вторичное основание, но отличается от него своей оптической неактивностью. По своему составу γ -коницеин содержит на 2 атома водорода меньше, чем конин; поэтому можно было бы предположить, что он является конином, в молекуле которого имеется двойная связь. И действительно, при восстановлении γ -коницеина получается неактивный конин. При дегидрировании с цинковой пылью из него получается конирин

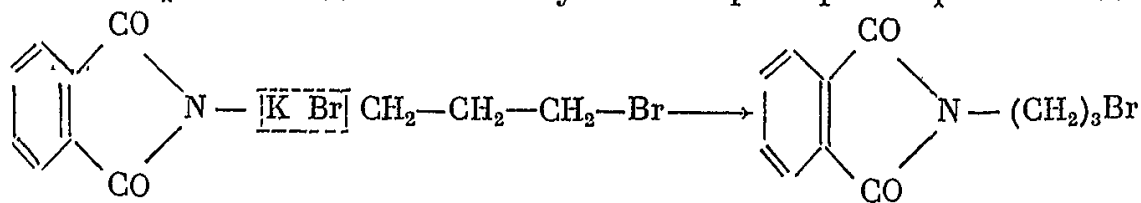


Положение двойной связи определяется тем, что γ -коницеин оптически неактивен; при его образовании должен, следовательно, исчезнуть асимметрический атом углерода конина. Для него мыслимы поэтому только такие формулы, в которых двойная связь примыкает к тому атому углерода, который в конине является асимметрическим, а именно:

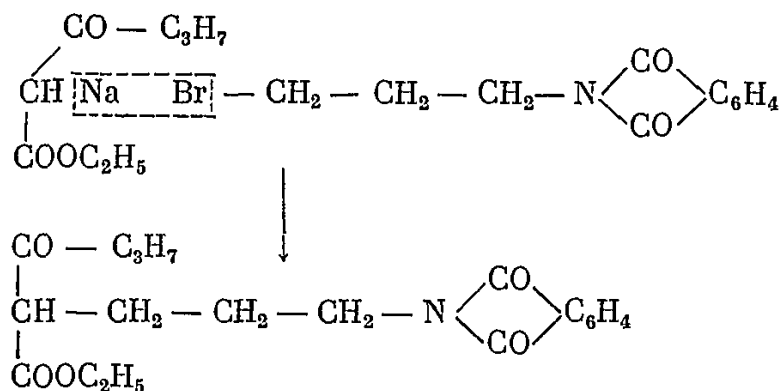


Первая формула исключается тем, что γ -коницеин представляет собой вторичное основание, тогда как по этой формуле он был бы третичным. На основании некоторых косвенных соображений правильной считается формула вторая.

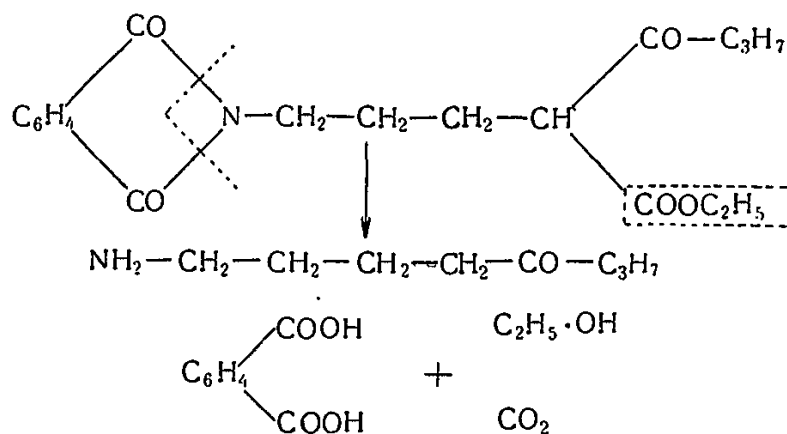
Синтез γ -коницеина. Этот синтез был сделан, исходя из 1,3-дибромпропана $\text{Br}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Br}$ (1,3-триметиленбромид). При конденсации его с фталъимидкалием получается бромпропилфталъимид



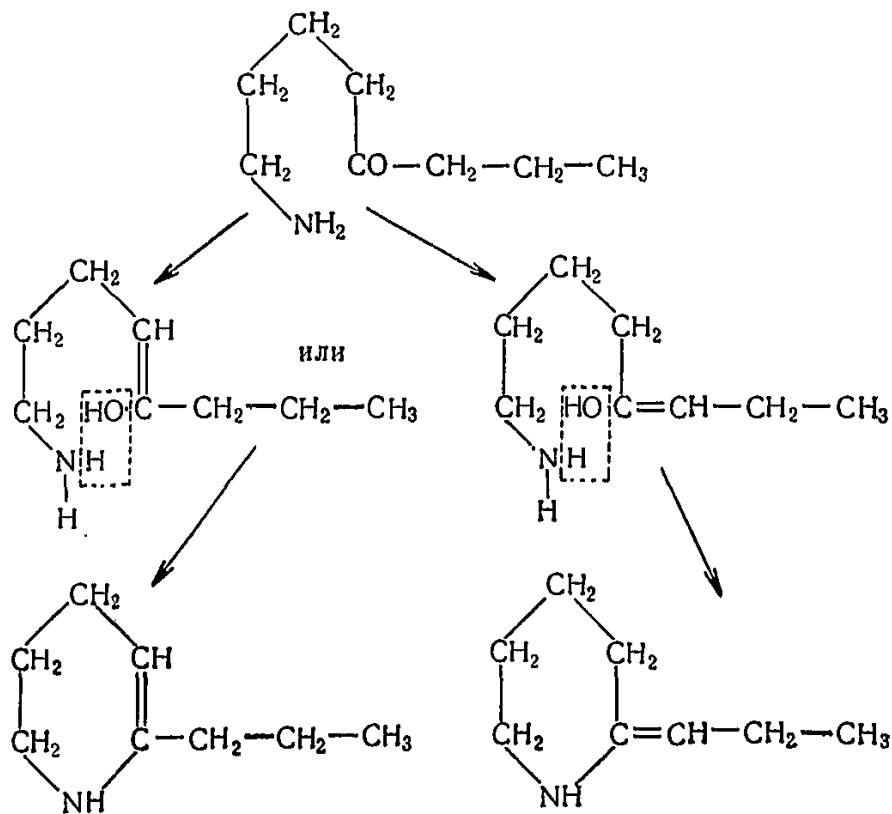
Последний конденсируется с натриевым производным бутирилуксусного эфира



При нагревании этого вещества с разбавленной H_2SO_4 происходит отщепление $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$, CO_2 и фталевой кислоты, и образуется δ -аминобутирилпропилкетон



Последний легко циклизуется с образованием основания, по всем свойствам идентичного с γ -коницином

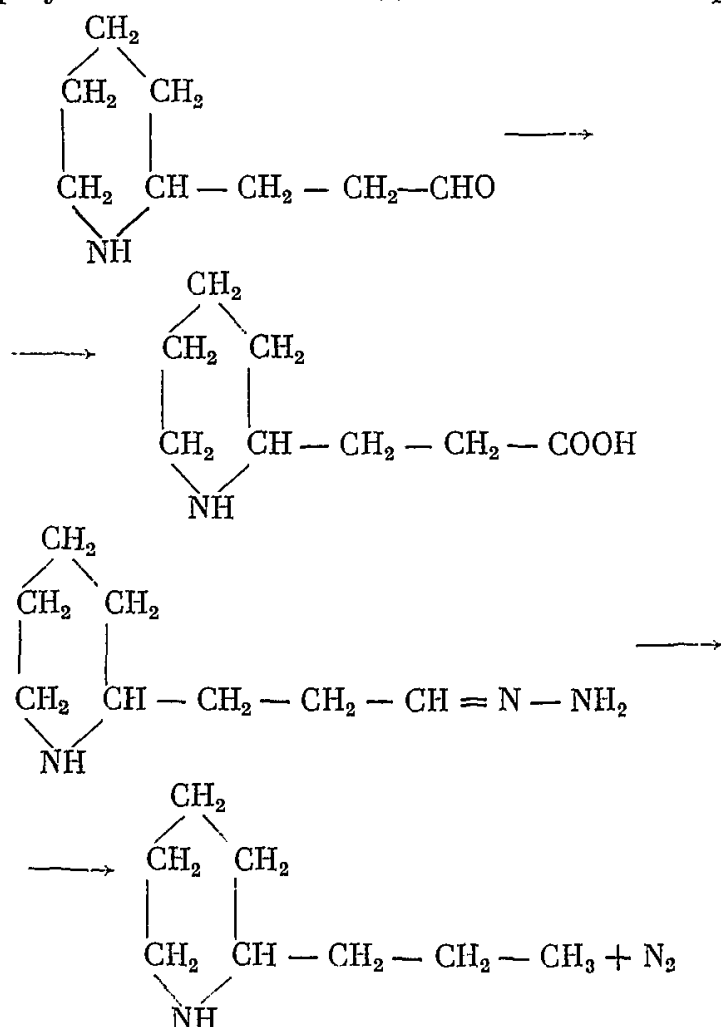


Так как циклизация может протекать двумя различными путями, то этот синтез не решает вопроса о положении двойной связи.

Пельтьерин $C_8H_{15}ON$ — легко дает оксим, семикарбазон и гидразон, т. е. должен быть альдегидом или кетоном. При действии PCl_5 на его оксим происходит образование нитрила $C_7H_{14}N(C=NOH) \rightarrow C_7H_{14}N(-C \equiv N)$, что показывает, что пельтьерин является альдегидом, так как только альдоксими дают при отщеплении H_2O нитрилы.

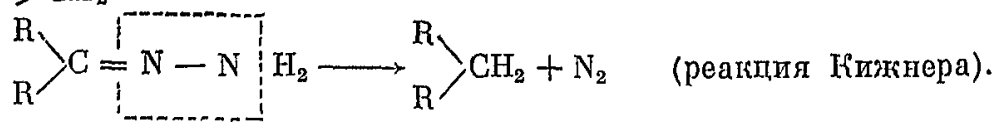
Далее при омылении этого нитрила получается кислота $C_8H_{15}O_2N$, имеющая то же самое число углеродных атомов. Эта кислота оказалась идентичной с α -пиперидинпропионовой кислотой, полученной синтетическим путем. Наконец, при нагревании гидразона пельтьерина с этилатом натрия¹ происходит образование вещества $C_8H_{17}N$, оказавшегося идентичным с конином. Из этих реакций ясно видно, что пельтьерин имеет пиперидиновое кольцо с нормальной пропильной группой, находящейся в α -положении, и альдегидную группу, стоящую на конце цепи.

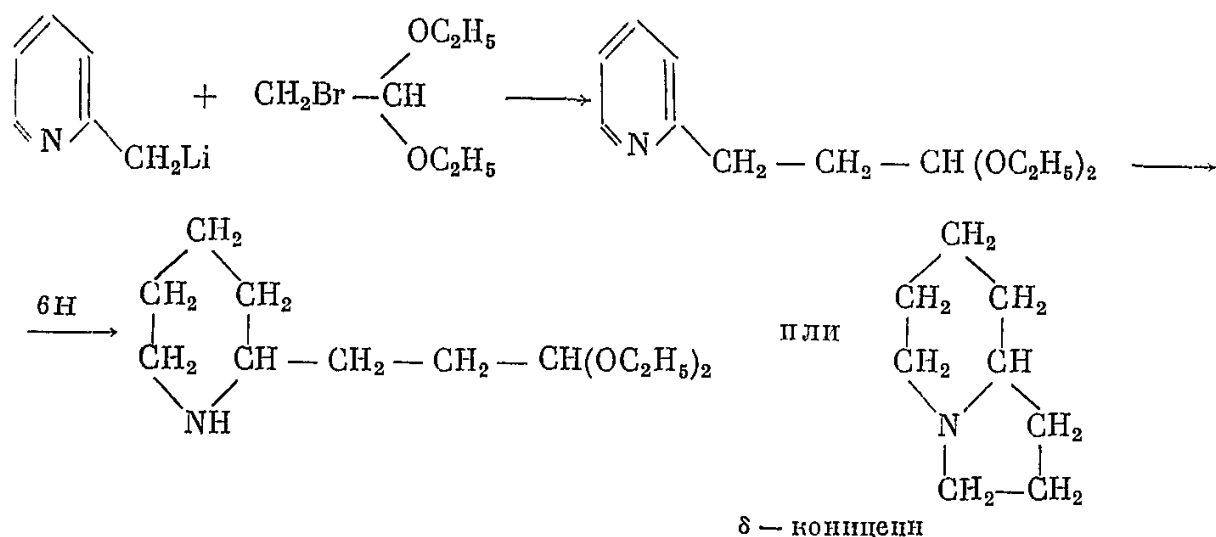
Следующие формулы показывают ход описанных выше реакций пельтьерина:



Дальнейшие исследования касались главным образом проведения синтеза пельтьерина [1, 2]. При конденсации α -пиколина с бромацеталем в присутствии фенил-лития и последующем гидрировании, в зависимости от концентрации раствора, получался диэтилацеталь β -(2-пиперидил) пропионового альдегида, или δ -коницеин

¹ Нагревание гидразонов $R - HC = N - NH_2$ и $\begin{array}{c} R \\ \diagup \\ C = N - NH_2 \\ \diagdown \\ R \end{array}$ с этилатом натрия является общей реакцией восстановления, позволяющей превратить группу $>C=O$ в $>CH_2$



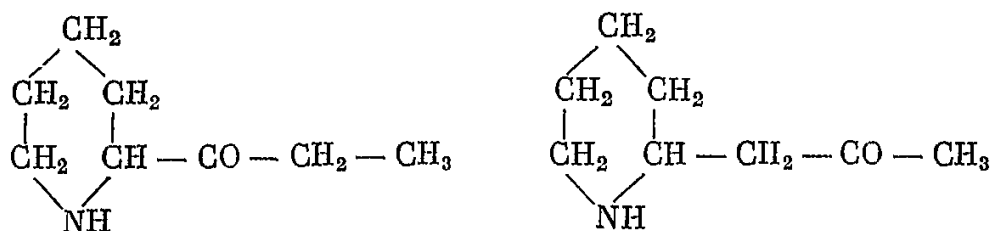


Выделить из ацетала свободный пельтьерин не удалось.

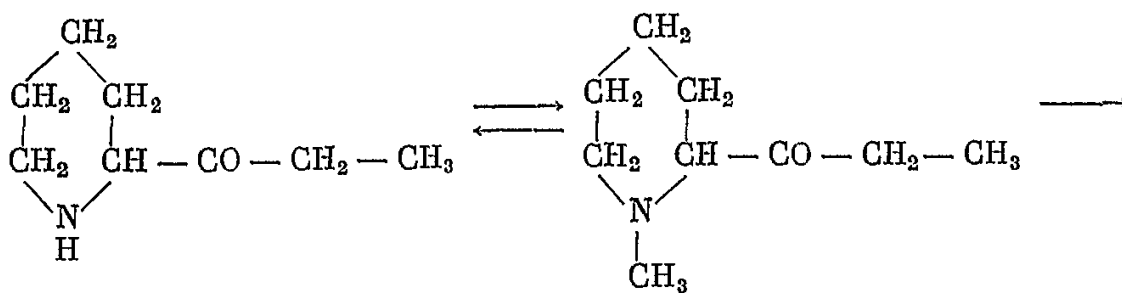
Л и т е р а т у р а

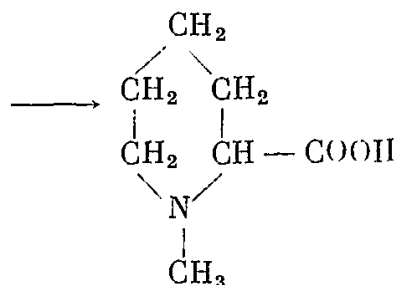
1. J. P. Wibaut, M. G. Beets. Rec. trav. chim., 59, 653; C., 1940, II, 2305.
2. M. G. Beets, J. P. Wibaut. Rec. trav. chim., 60, 905; C., 1942, I, 1506.

Изопельтьерин и метилизопельтьерин—оба эти алкалоида имеют карбонильную группу и дают ряд производных, характерных для этой группы, а именно: оксимы, гидразоны и семикарбазоны. При метилировании изопельтьерина, являющегося вторичным основанием, получается метилизопельтьерин, а при деметилировании последнего обратно получается изопельтьерин. При окислении метилпельтьерин дает N-метилпиперидиндикарбоновую кислоту. При нагревании гидразона N-метилпельтьерина с $\text{C}_2\text{H}_5\text{ONa}$ получено было основание $\text{C}_9\text{H}_{19}\text{N}$, идентичное с N-метилконицином. Эти реакции показывают, что изопельтьерин тоже является производным пиперидина, имеющим в α -положении н.-пропильную группу. Принимая во внимание его кетонный характер, для него возможны только 2 формулы, а именно:



Так как метилизопельтьерин оказался не идентичным с кетоном $\text{CH}_3\text{N-C}_5\text{H}_9\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_3$ (N-метилпиперидинпропаном), полученным синтетическим путем, то для него, а следовательно, и для изопельтьерина остаются только следующие ниже формулы, легко объясняющие его переход в N-метилконицин и метилпипеколиновую кислоту, в которых CO-группа находится в α -положении по отношению к кольцу



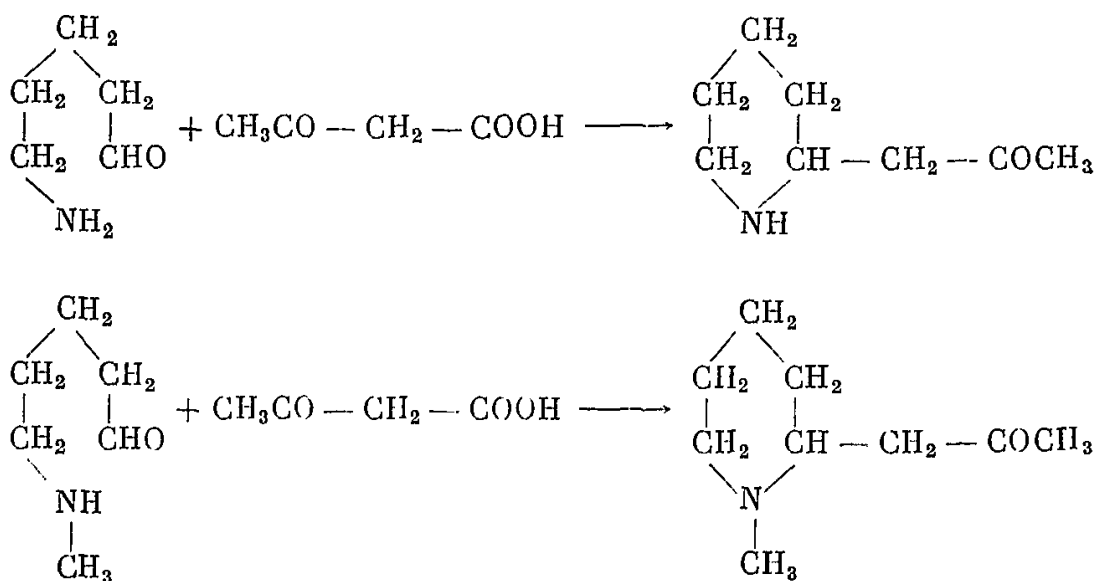


Синтез изопельтьерина. В 1944—1946 гг. Вибо и сотрудники [1] провели новый синтез изопельтьерина и его N-метилпроизводного.

При действии уксусного ангидрида на пиколил-литий образуется α -пиколилметилкетон $\text{C}_5\text{H}_4\text{NCH}_2\text{COCH}_3$, дающий при каталитическом гидрировании *dl*-изопельтьерин $\text{C}_5\text{H}_{10}\text{NCH}_2\text{COCH}_3$.

Метилизопельтьерин получен из синтетического α -пиколилметилкетона при метилировании его диметилсульфатом и последующем каталитическом гидрировании.

В последнее время синтез этих алкалоидов проведен в условиях, близких к природным [2]. δ -Амино- и метиламиновалериановые альдегиды конденсировались с ацетоуксусной кислотой в водном растворе при комнатной температуре и $\text{pH} = 7$.

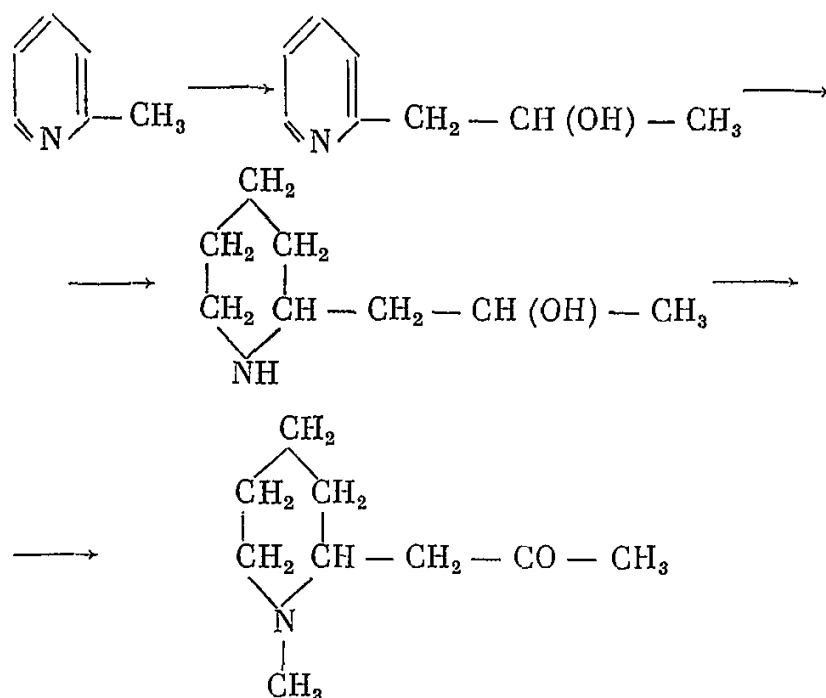


Л и т е р а т у р а

1. J. P. Wibaut, C. G. Kloppenburg. Rec. trav. chim., 65, 100 (1946).
2. E. Anet, G. Hughes, E. Ritchie. Nature, 164, 501 (1949).

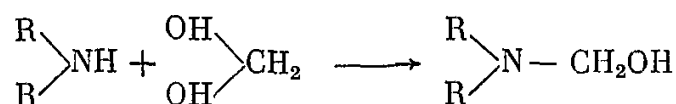
N-Метилпиперидилпропанон-(2). Строение этого алкалоида, изомерного с предшествующим метилизопельтьерином, было доказано путем синтеза.

Исходя из α -пиколина и конденсируя его с ацетальдегидом, получили спирт, который при гидрировании дал соответствующее пиперидиновое производное. При действии формальдегида это вещество одновременно метилируется у азота и окисляется в соответствующий кетон, имеющий нужное строение.

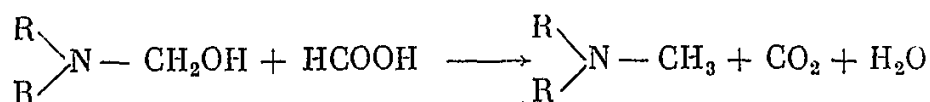


Эта реакция, найденная Гессом, является общей.

При действии формальдегида на вторичные амины в первую очередь происходит образование оксиметиленового производного

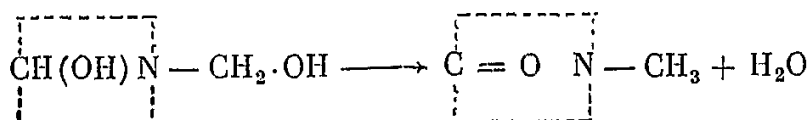


Если при этом присутствует какое-либо легко окисляющееся вещество например муравьиная кислота, то происходит восстановление оксиметиленовой группы в метильную, а муравьиная кислота окисляется с образованием CO_2 и H_2O

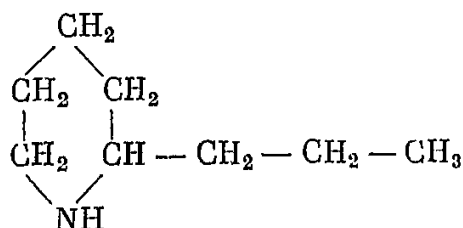


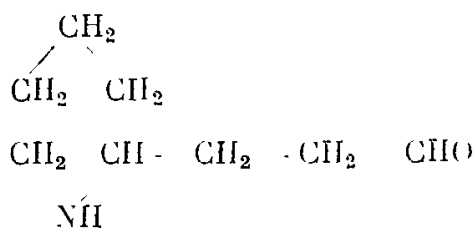
Таким образом, при действии смеси формальдегида и муравьиной кислоты на вторичный амин происходит метилирование последнего.

Если же молекула вторичного амина включает в себе легко окисляющуюся группу, например $-\text{CH}(\text{OH})-$, то добавление муравьиной кислоты становится ненужным, так как восстановление оксиметиленового производного $>\text{N}-\text{CH}_2\cdot\text{OH}$ происходит за счет окисления этой легко окисляющейся группы, которая при этом переходит в карбонильную группу

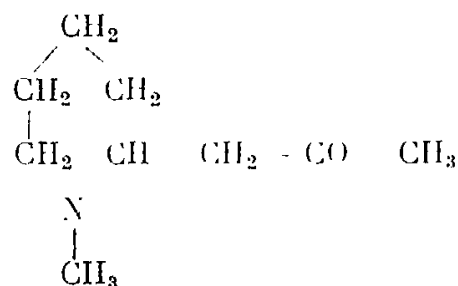


Резюмируя изложенные выше данные, мы видим, что алкалоиды этого ряда представляют собой естественную группу, что становится особенно ясным, если их формулы написать рядом

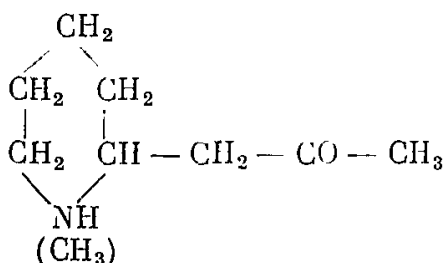




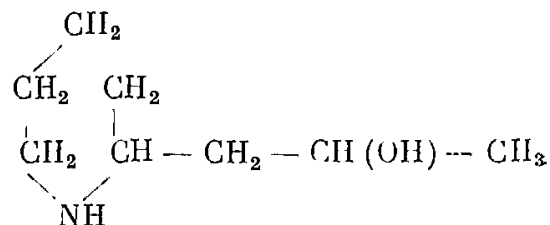
пельтьерин



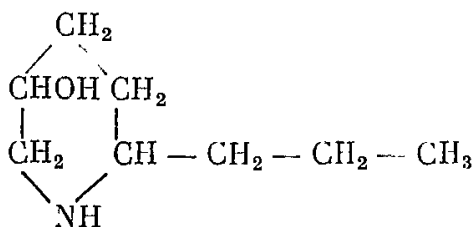
N-метилпиперидилпропанон-(2)



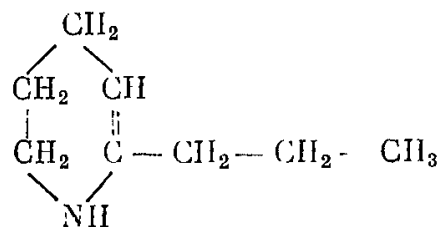
пизопельтьерин и N-метилпизопельтьерин



конгидрин



псевдоконгидрин



γ-коницин

Фармакологические свойства и применение в медицине

Кониин — сильно ядовитое вещество, вызывающее паралич окончаний двигательных нервов; он сначала возбуждает, а затем парализует центральную нервную систему. Дыхание сначала усиливается, затем ослабевает, и смерть наступает от остановки дыхания, тогда как сердце продолжает еще некоторое время работать. Прочие алкалоиды этой группы в общем обладают аналогичными свойствами, но гораздо менее токсичны.

В медицине применяется только пельтьерин, обладающий глистогонными свойствами.

III. ГРУППА ЛОБЕЛИНА, ЛЕЛОБИНА И ЛОБИНИНА

(Алкалоиды лобелии)

Во многих растениях видов лобелии, а именно: *Lobelia inflata* L., *L. cardinalis* L., *L. syphilitica* L., *L. sessilifolia* L., *L. erinus* L., *L. Dortmanna* L. (сем. колокольчиковых — *Campanulaceae*), встречающихся в диком виде главным образом в Северной Америке, было обнаружено присутствие алкалоидов. Главным алкалоидом лобелии является лобелин, применяемый в медицинской практике. В пределах СССР были культивированы разные виды лобелии. В *L. inflata* L., разводимой под Ленинградом, В. П. Калашниковым установлено, в зависимости от условий культуры, разное количество оснований (0,134 — 0,65%), в том числе 0,078% лобелина. Значительно большее количество лобелина было найдено М. В. Царевым в *L. urens* L.; из этого же растения выделено новое основание $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}$.

Виланду и сотрудникам [1] в 1921—1939 гг. удалось выделить из лобелии одутлой—*L. inflata* L. и изучить строение следующих 14 алкалоидов: Эти 14 алкалоидов представлены в трех группах.

1. <i>l</i> -Лобелин	$C_{22}H_{27}O_2N$	}	Группа лобелина
2. <i>dl</i> -Лобелин	$C_{22}H_{27}O_2N$		
3. Лобеланин	$C_{22}H_{25}O_2N$		
4. Лобеланидин	$C_{22}H_{29}O_2N$		
5. Норлобеланин	$C_{21}H_{23}O_2N$		
6. Норлобеланидин	$C_{21}H_{27}O_2N$		
7. <i>dl</i> -Лелобанидин	$C_{18}H_{29}O_2N$	}	Группа лелобина
8. <i>l</i> -Лелобанидин-I	$C_{18}H_{29}O_2N$		
9. <i>l</i> -Лелобанидин-II	$C_{18}H_{29}O_2N$		
10. <i>d</i> -Норлелобанидин	$C_{17}H_{27}O_2N$		
11. Лобинин	$C_{18}H_{25}O_2N$	}	Группа лобинина
12. Изолобинин	$C_{18}H_{25}O_2N$		
13. Лобинанидин	$C_{18}H_{27}O_2N$		
14. Изолобинанидин	$C_{18}H_{27}O_2N$		
15-й алкалоид из лобелии — лобиналин $C_{28}H_{38}ON_2$ — найден Манске [2] в <i>L. cardinalis</i> L.			

Физические свойства

1. *l*-Лобелин $C_{22}H_{27}O_2N$ — кристаллизуется из спирта в иглах, темп. пл. 130—131°, $[\alpha]_D = -42,85^\circ$ (C_2H_5OH). Трудно растворим в воде и петролейном эфире, легко в хлороформе, бензоле и спирте. Дает нейтрально реагирующие и хорошо кристаллизующиеся соли. В медицине применяется хлоргидрат; темп. пл. 182°. Кристаллизуется из смеси спирта с эфиром в иглах; в отличие от хлоргидратов прочих алкалоидов, лобелин легко растворим в хлороформе.

2. *dl*-Лобелин $C_{22}H_{27}O_2N$ — ранее был назван «лобелидин»; затем было установлено, что он является *dl*-лобелином. Кристаллизуется в призмах, темп. пл. 110°. Дает хлоргидрат, темп. пл. 170°.

3. Лобеланин $C_{22}H_{25}O_2N$ — кристаллизуется из эфира или петролейного эфира в призмах, темп. пл. 99°, оптически неактивен. Трудно растворим в воде, легко в органических растворителях. Образует нитрат, темп. пл. 153—154°, и перхлорат, темп. пл. 173—174°. Хлоргидрат его (темп. пл. 188°) трудно растворим в воде.

4. Лобеланидин $C_{22}H_{29}O_2N$ — кристаллизуется из спирта в плоских призмах, темп. пл. 150°. Оптически неактивен. Нерастворим в воде, легко растворим в органических растворителях. Хлоргидрат его имеет темп. пл. 135—138°, бромгидрат — темп. пл. 188—190°.

5. Норлобеланин $C_{21}H_{23}O_2N$ — оптически неактивен, темп. пл. 120—121°.

6. Норлобеланидин $C_{21}H_{27}O_2N$ — кристаллизуется в длинных иглах, темп. пл. 120°. Оптически неактивен. Хлоргидрат его имеет темп. пл. 244°, нитрат, темп. пл. 179—180°, гидрид, темп. пл. 211°.

7. *dl*-Лелобанидин $C_{18}H_{29}O_2N$ — получен при фракционной кристаллизации хлоргидратов и бромгидратов алкалоидов, более трудно растворимых, чем лелобанидин. Основание плавится при 68°, хлоргидрат, темп. пл. 79°, гидрид, темп. пл. 159° и перхлорат, темп. пл. 152°.

8. *l*-Лелобанидин-I $C_{18}H_{29}O_2N$ — оптически неактивен. Хлоргидрат, темп. пл. 86°, $[\alpha]_D = -41,5^\circ$ (C_2H_5OH), гидрид, темп. пл. 171°, и перхлорат, темп. пл. 176°.

9. *l*-Лобелидин-II $C_{18}H_{29}O_2N$ — дает хлоргидрат, темп. пл. 102—105°, $[\alpha]_D = -41,7^\circ$ (C_2H_5OH), иодгидрат, темп. пл. 165°, и перхлорат, темп. пл. 158°.

10. *d*-Норлелобелидин $C_{17}H_{27}O_2N$ — оптически активен. Кристаллизуется из петролейного эфира в бесцветных розетках, темп. пл. 90°, $[\alpha]_D = +62,8^\circ$. Дает хлоргидрат, темп. пл. 193°, бромгидрат, темп. пл. 202°, и перхлорат, темп. пл. 141°.

11. Лобинин $C_{18}H_{25}O_2N$ — аморфное вещество, дающее ряд хорошо кристаллизующихся солей, например перхлорат, кристаллизующийся в призмах, темп. пл. 146°, хлоргидрат, темп. пл. 144°, $[\alpha]_D = -106^\circ$, хлорплатинат, темп. пл. 190°.

12. Изолобинин $C_{18}H_{25}O_2N$ — изомер лобинина; изолобинин кристаллизуется из петролейного эфира; темп. пл. 78°. Легко растворяется в эфире, трудно в петролейном эфире. Дает хлоргидрат с молекулой воды, темп. пл. 132°, после высушивания плавится при 154°, $[\alpha]_D = -76^\circ$ (H_2O).

13. Лобинанидин $C_{18}H_{27}O_2N$ — подобно другим алкалоидам лобелии, является левовращающим основанием. Хлоргидрат его более растворим, чем другие сопутствующие ему алкалоиды, и очищается кристаллизацией иодгидрата и перхлората. Лобинанидин кристаллизуется из петролейного эфира в тонких пластинках, темп. пл. 169°, $[\alpha]_D = -120^\circ$ (C_2H_5OH). Хлоргидрат его имеет темп. пл. 200°.

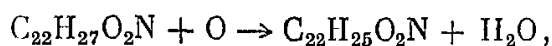
14. Изолобеланидин $C_{18}H_{27}O_2N$ — аморфное основание, дает кристаллические соли: хлоргидрат, темп. пл. 111°, $[\alpha]_D = -28,3^\circ$ (H_2O), и иодгидрат, темп. пл. 164°.

15. Лобелиалин $C_{28}H_{38}ON_2$ — кристаллизуется из сухого эфира в виде призм, темп. пл. 94—95°, $[\alpha]_D = +22,3^\circ$ ($CHCl_3$). Дает кристаллический хлоргидрат, темп. пл. 200°.

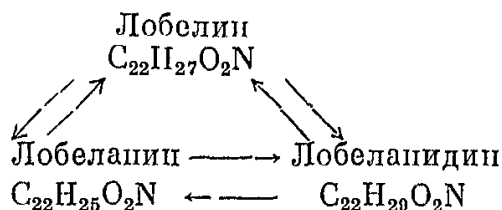
Химические свойства и строение

Строение лобелина, лобеланина и лобеланидина. Три главных алкалоида — лобелин, лобеланин и лобеланидин — очень близки между собой по своему строению и могут быть легко переведены один в другой. Поэтому решение вопроса о строении одного из них решает в то же время и вопрос о структуре других.

Так, при окислении лобелина получается лобеланин



а при восстановлении его же образуется лобеланидин. Точно так же при восстановлении лобеланина получается смесь лобелина и лобеланидина, а при окислении лобеланидина — смесь лобелина и лобеланина

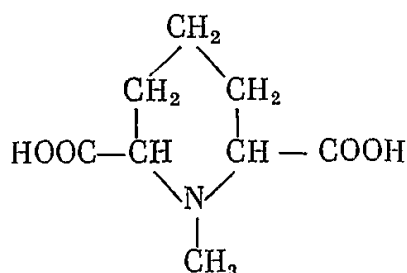


Строение лобеланина вытекает из того, что он является дикетоном, дающим при действии NH_2OH диоксим. Далее при действии кислот и щелочей он легко отщепляет ацетофенон $C_6H_5-CO-CH_3$, что показывает наличие группы $C_6H_5-CO-CH_2-$. При гофманском распаде лобеланина был получен дикетон $C_{21}H_{20}O_2$, имеющий 2 непредельные связи, кото-

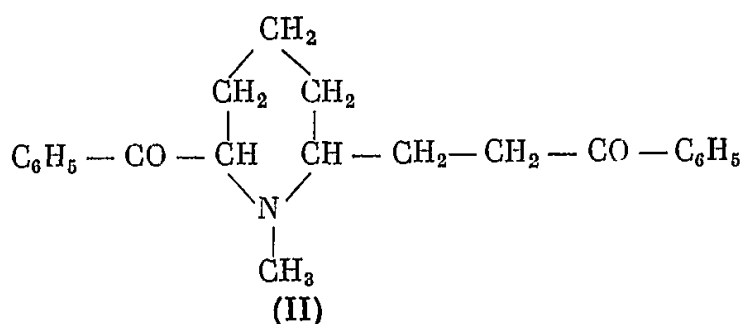
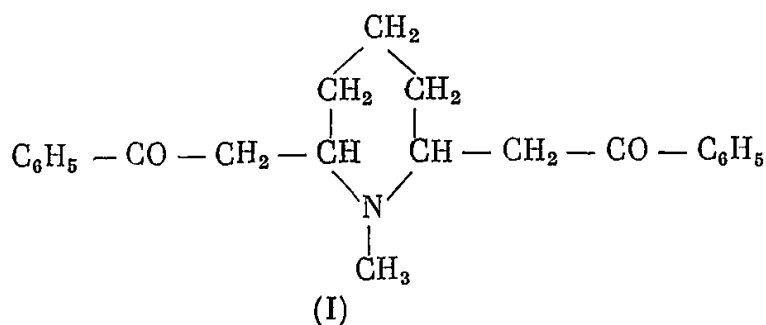
рый при восстановлении дал вещество $C_{21}H_{24}O_2$, идентичное с 1,7-дибензоил-гептаном



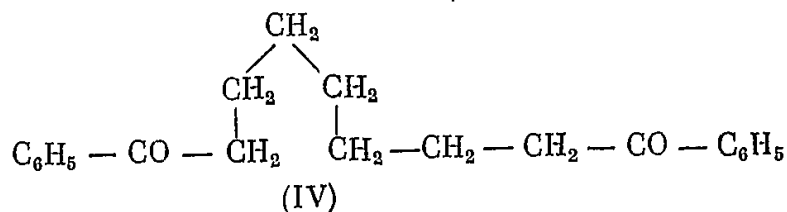
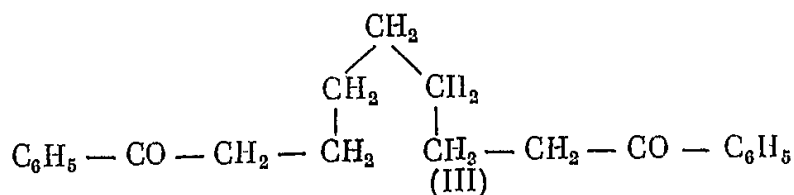
Это показывает, что в молекуле лобеланина имеется непрерывная цепь из 11 углеродных атомов. Далее, так как лобеланин является третичным основанием, содержащим N-метильную группу, то ясно, что замкнутое кольцо образуется путем вхождения этой группы в указанную выше длинную углеродную цепь. При этом мыслим, конечно, целый ряд симметричных и асимметричных формул с 5-, 6- и 7-членными кольцами. Выбор между этими формулами мог быть сделан на том основании, что при окислении лобеланина была получена скополиновая кислота (α, α' -N-метилпиперидиндикарбоновая кислота)



Это доказывает, что в лобеланине имеется 6-членное пиперидиновое кольцо, и строение его может быть выражено одной из следующих формул:

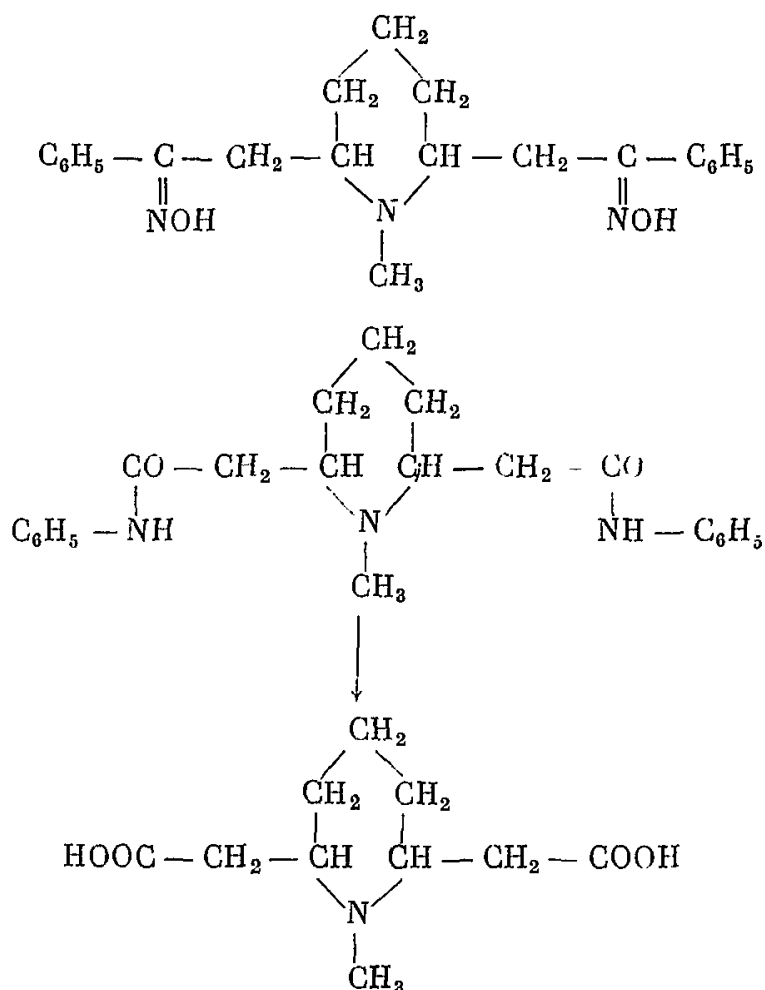


Гофманский распад в обоих случаях должен привести к 1,7-дибензоил-гептану

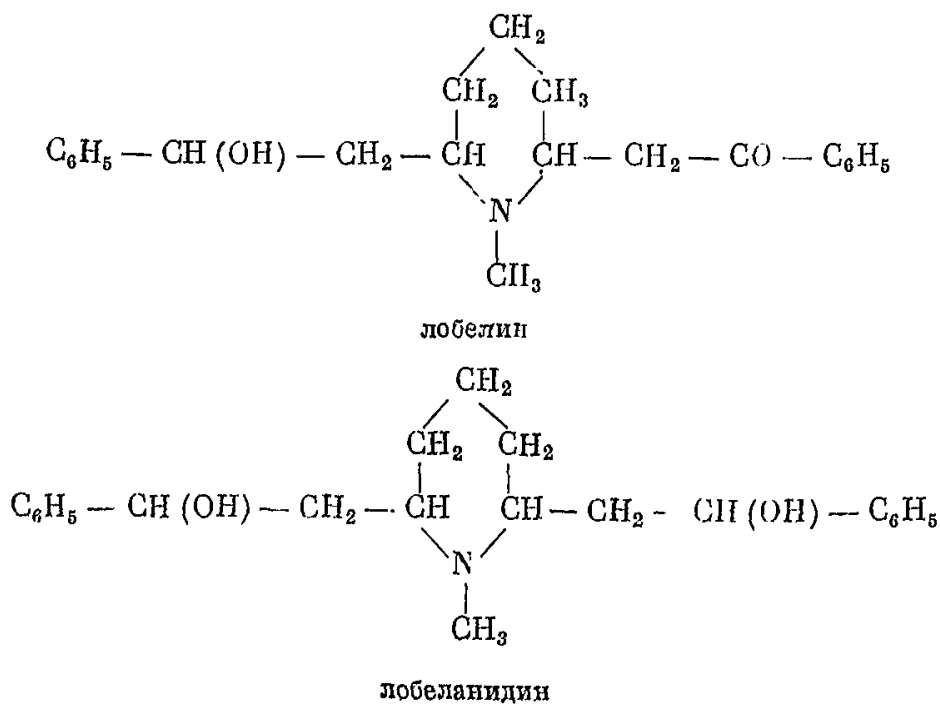


Тот факт, что при разложении лобеланина нагреванием с цинковой пылью получается ацетофенон в количестве, большем чем 1 молекула, вытекает, что в молекуле группировка $C_6H_5 - CO - CH_2 -$ должна встречаться два раза. Это имеет место только в симметричной формуле (I).

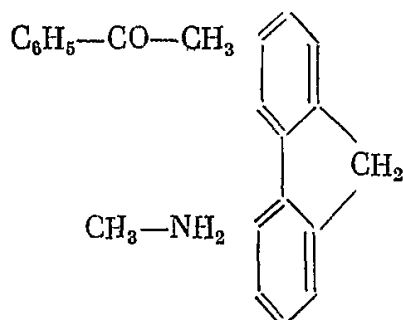
Симметричность строения лобеланина доказывается еще тем, что при бекмановской перегруппировке его оксима образуется дианилид, дающий при омылении так называемую «лобелиновую кислоту», которая идентична с N-метил- $\alpha\text{-}\alpha'$ -пиперидилдиуксусной кислотой



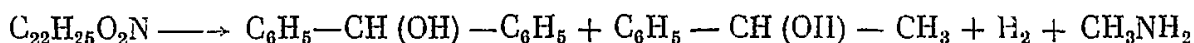
Лобелин является кетоспиртом, а лобеланидин — гликолем, соответствующими diketону лобеланину. Они имеют, следовательно, строение



При нагревании лобеланина и лобелина с разбавленной HCl до 125° происходит весьма интересная реакция, а именно: распад на ацетофенон, метиламин и углеводород флуорен



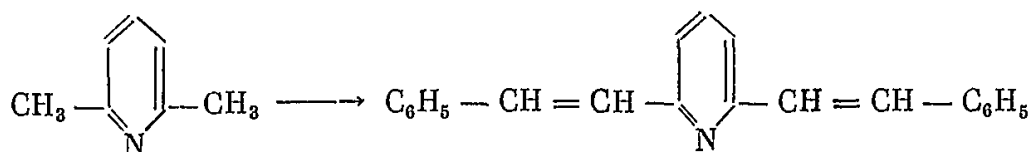
При нагревании с KOH образуются бензгидрол и фенилметилкарбинол



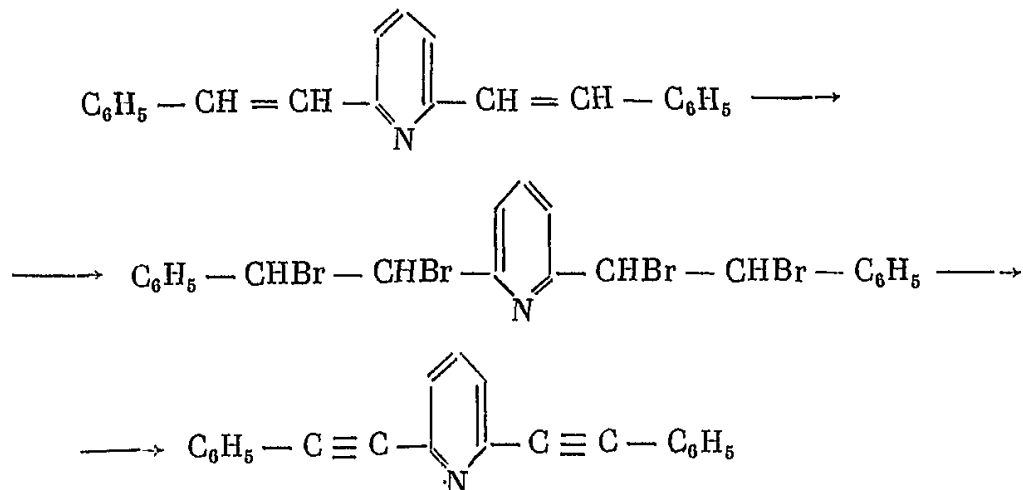
В настоящее время трудно дать удовлетворительное объяснение этим аномальным реакциям.

Синтез лобелина. Синтез лобелина (а также и прочих алкалоидов лобелии) был осуществлен в 1929 г. Шейингом и Винтергальдером, исходя из 2,6-диметилпиридина¹.

Подобно всем гомологам пиридина, имеющим метильную группу в α-или γ-положении, 2,6-диметилпиридин конденсируется с бензальдегидом с образованием дистирилпиридина

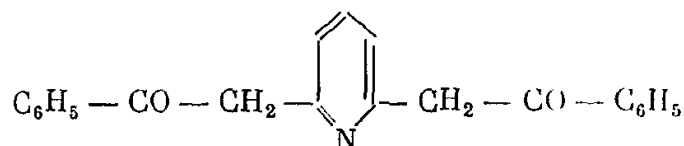


В этом веществе имеется уже основной скелет лобелина, и нужно только превратить группы $-\text{CH}=\text{CH}-$ в $-\text{CO}-\text{CH}_2-$ или в $-\text{CH}(\text{OH})-$ для того чтобы прийти к последнему. Этот переход может быть осуществлен косвенным путем: присоединением брома к дистирилпиридину получается тетрабромид, который при действии KOH отщепляет 4HBr с образованием ацетиленового производного

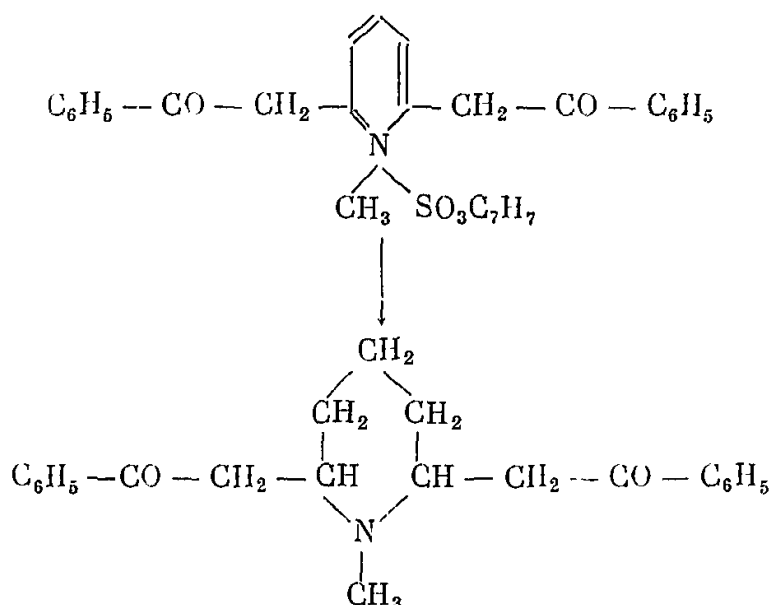


¹ Это вещество может быть выделено из смеси пиридиновых оснований, имеющих ся в камешноугольном дегте, или же может получаться синтетически по методу Гантча из ацетоуксусного эфира, аммиака и формальдегида. Другой, более сложный синтез был сделан несколько раньше Виландом и его сотрудниками.

Это последнее вещество при действии H_2SO_4 (в определенных условиях) присоединяет $2\text{H}_2\text{O}$ и дает соответствующий дикетон, дифенацилпиридин

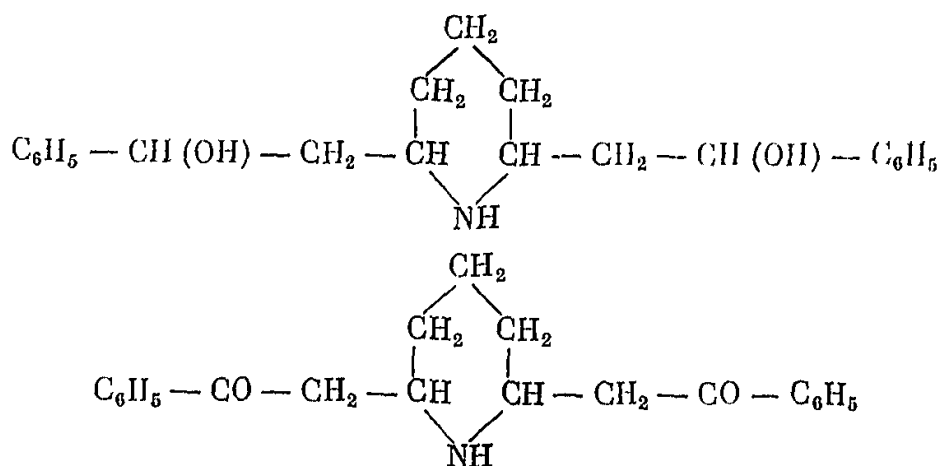


Для перехода к лобеланину остается прогидрировать пиридиновое кольцо, не затрагивая при этом кетонных групп. Для этого дифенацилпиридин сначала метилируется присоединением к нему метилового эфира *p*-толуолсульфокислоты. В образовавшейся четвертичной соли пиридиновое кольцо становится более реакционноспособным и легко гидрируется каталитически (в присутствии окиси платины) с образованием лобеланина. В зависимости от условий гидрирования можно также прийти к смеси лобелина, лобеланина и лобеланидина



dl-Лобелин является рацемической формой лобелина. При окислении хромовой кислотой превращается в *dl*-лобеланин. *dl*-Лобелин был разделен на оптические антиподы повторной кристаллизацией *d*-tartрата, при этом был изолирован *l*-лобелин-*d*-tartрат, из которого получен *l*-лобелин.

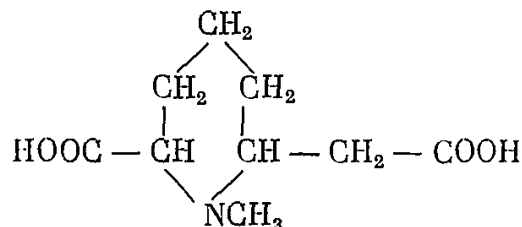
Норлобеланин и норлобеланидин, найденные в лобелии, являются, как показывают их названия, вторичными основаниями, соответствующими лобеланину и лобеланидину и не имеющими метильной группы у азота



Путем метилирования они легко переходят в лобеланидин и лобеланин, чем и доказывается их строение.

Строение лелобанидина $C_{18}H_{29}O_2N$. *dl*-Лелобанидин является третичным основанием, содержащим N-метильную группу. Оба атома кислорода находятся в виде вторичноспиртовой группы, что подтверждается получением дибензоильного производного.

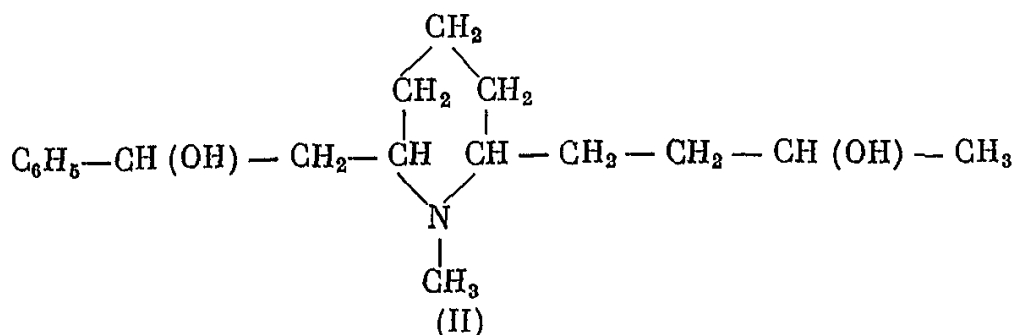
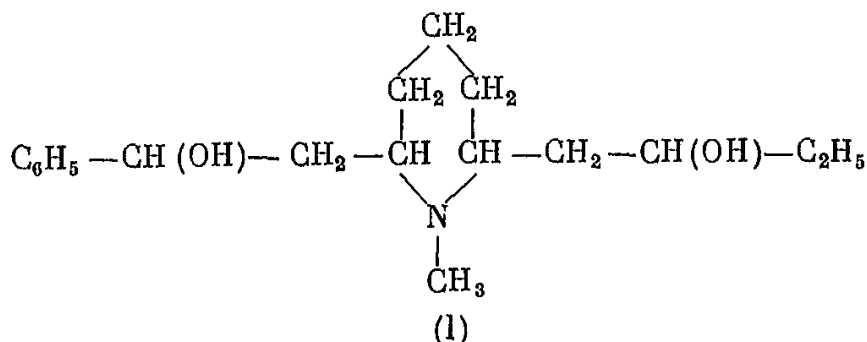
При осторожном окислении лелобанидина получается дикетон *dl*-лелобанин $C_{18}H_{27}O_2N$, а при энергичном окислении — бензойная, пропионовая, уксусная и N-метилгранатовая кислоты



N-метилгранатовая кислота

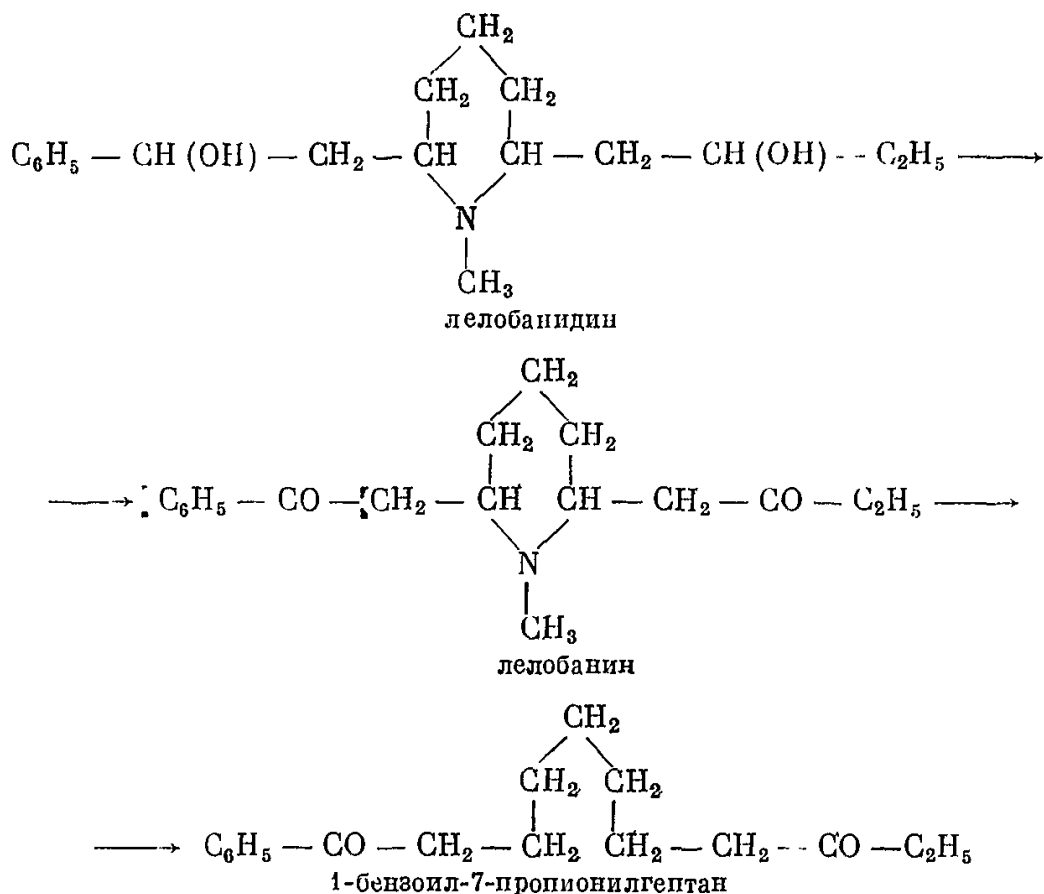
Последняя является α, α' -двузамещенным производным N-метилпиперидина.

Таким образом, лелобанидин имеет шестичленное N-метилпиперидиновое кольцо, в котором находятся два заместителя в α, α' -положении. Получение бензойной кислоты позволяет заключить, что в одной боковой цепи лелобанидина имеется, подобно другим алкалоидам лобелии, группа $C_6H_5-CH(OH)-CH_2-$. Уксусная и пропионовая кислоты получаются из оставшихся четырехуглеродных атомов, расположенных во второй боковой цепи в виде $-CH_2-CH(OH)-C_2H_5$ или $-CH_2-CH_2-CH(OH)-CH_3$. Следовательно, строение лелобанидина может быть выражено одной из двух формул:



Выбор между этими формулами был сделан на основании результатов гофманского распада, который проводился с лелобанином — продуктом окисления лелобанидина. В результате этой реакции был получен дикетон $C_{17}H_{20}O_2$, имеющий 2 неопредельные связи, который при восстановлении до гликоля $C_{17}H_{28}O_2$ и последующем его окислении дал дикетон $C_{17}H_{24}O_2$, идентичный с 1-бензоил-7-пропионилгептаном.

Лелобанидин имеет, следовательно, строение (I). Переход его в 1-бензоил-7-пропионилгептан изображен следующей схемой:



l-Лелобанидин-I $\text{C}_{18}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N}$. Образует хлоргидрат, темп. пл. 86° , $[\alpha]_D = -41,5^\circ$ ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). При разложении *dl*-лелобанидина на оптические антиподы при помощи камфорсульфоновой кислоты был получен *d*-лелобанидин; его хлоргидрат имеет $[\alpha]_D = +40,7^\circ$ ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). Смесь равных частей хлоргидрата *d*-лелобанидина и природного *l*-лелобанидина имеет те же свойства, что и *dl*-лелобанидин. При окислении *dl*-лелобанидина получается метилгранатовая кислота, идентичная с кислотой, полученной при окислении *N*-метилгранаталина, поэтому она должна существовать в рацемической смеси двух возможных *цис*-форм.

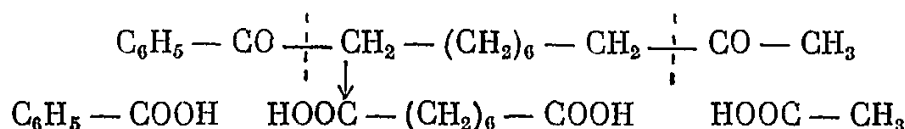
Рацемическое основание, следовательно, представляет собой *dl*-лелобанидин, тогда как левовращающее основание — *l*-лелобанидин-I (*цис*-форма).

l-Лелобанидин-II. Лелобанидин-II отличается от лелобанидина-I более высокой температурой плавления; хлоргидрат лелобанидина-II имеет такое же вращение, как и хлоргидрат лелобанидина-I; $[\alpha]_D = -41,7^\circ$. При окислении хромовой кислотой он переходит в *l*-лелобанин, полученный из лелобанидина-I. Следовательно, различие их заключается только в конфигурации одного или другого асимметрического атома С в боковой цепи. Это подтверждается тем фактом, что оптическая активность хлоргидратов обоих оснований одинакова. Оба алкалоида, таким образом, являются геометрическими изомерами: лелобанидин-I-*цис*- и лелобанидин-II-*транс*-формой.

d-Норлелобанидин $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_2\text{N}$. При метилировании норлелобанидин переходит в *d*-лелобанидин, а при окислении — в *d*-норлелобанин. Следовательно, норлелобанидин представляет собой деметилированный *d*-лелобанин.

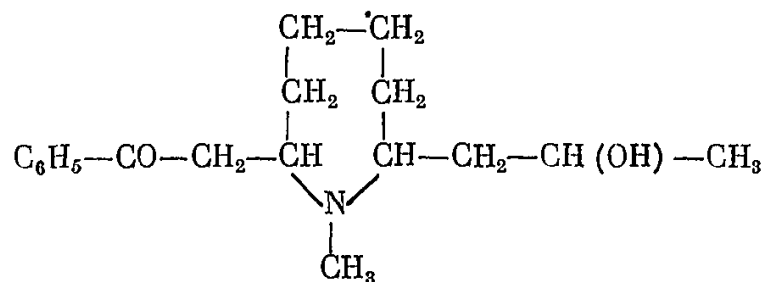
Строение лобинина $\text{C}_{18}\text{H}_{25}\text{O}_2\text{N}$ [3]. Лобинин является третичным основанием, имеющим $>\text{NCH}_3$ -группу. Атомы кислорода в нем находятся один в виде кетогруппы, а второй — в виде вторичноспиртовой группы. При окис-

лении лобинина получается дикетон л о б и н о н (лобинанин) $C_{18}H_{23}O_2N$, а при восстановлении — двувторичный гликоль — л о б и н о л $C_{18}H_{27}O_2N$. Гофманский распад подметилата лобинанина протекает очень легко, с образованием ненасыщенного дикетона $C_{17}H_{18}O_2$. При каталитическом гидрировании последнего восстанавливаются двойные связи и карбонильные группы и получается насыщенный гликоль $C_{17}H_{28}O_2$, при окислении превращающийся в насыщенный дикетон $C_{17}H_{24}O_2$; при энергичном окислении последнего получают бензойную, уксусную и пробковую кислоты. Этому веществу можно, таким образом, придать следующее строение:



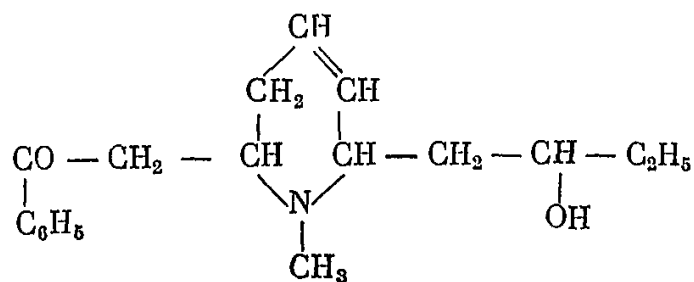
Таким образом, лобинин по своему строению отличается от прочих алкалоидов лобелии тем, что в нем в одной из боковых цепей находится группа — $CO-CH_3$ вместо — $CO-C_6H_5$.

Однако при окислении лобинина никогда не удавалось получить скополиновой (N-метил- α - α' -пиперидилдикарбоновой) кислоты, как это имеет место для прочих алкалоидов этого ряда. Поэтому допускали, что в лобинине имеется не пиперидиновое, а семичленное гетероциклическое кольцо



Формула эта, однако, не соответствовала новым данным, так как при окислении лобинина хромовой кислотой получают бензойную кислоту и ненасыщенную двусловная лобининовая аминокислота $C_9H_{13}O_4N$. Последняя не могла получиться из вещества с семичленным циклом. Получение лобининовой кислоты указывало на ненасыщенный характер лобинина; однако доказать это обычными методами не удалось. Только очень осторожным каталитическим гидрированием подгидрата лобинина удалось получить насыщенное основание, содержащее 2 гидроксильные группы, состава $C_{18}H_{29}O_2N$, идентичное с *l*-лелобанидином-II, названное β -лелобанидином. При этом гидрировалась не только двойная связь, но и карбоксильная группа лобинина.

Из этого следует, что лобинин должен быть ненасыщенным алкалоидом с двойной связью в гетероциклическом кольце



Исходя из этой формулы, становятся понятными результаты гофманского распада. При действии щелочи на подметилат этого основания образуются диметиламин и интенсивно желтый дикетон состава $C_{17}H_{18}O_2$,

Л и т е р а т у р а

1. H. Wieland и сотрудники. Ann., 473, 83 (1929); 540, 103 (1939).
2. R. Manske. Canad. J. Res., B16, 445 (1938).
3. H. Wieland, Ishimasa. Ann., 491, 14 (1931).
4. Q. Thomä. Ann., 540, 99 (1939).

Фармакологические свойства и применение в медицине

Наиболее интересным свойством лобелина является его способность возбуждать (в малых дозах) дыхание; благодаря этому свойству лобелин часто применяется при удушении, отравлении газами и других случаях, когда нужно стимулировать дыхание.

Большие дозы лобелина, наоборот, парализуют дыхание.

Л о б е л и н — применяется также для измерения скорости кровотока: показателем служит время, прошедшее от момента введения в вену лобелина до появления первого глубокого вдоха.

Л о б е л а н и н — слабо возбуждает дыхание и обладает слабым отхаркивающим действием.

Л о б е л а н и д и н — дыхания не возбуждет и обладает сильным отхаркивающим действием.

И з о л о б и н и н — обладает сильным никотиноподобным действием. Он сильно возбуждает дыхание и повышает кровяное давление, а в больших дозах парализует центральную нервную систему и вызывает остановку дыхания.

ПРОСТЫЕ МОНОЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ
ПИРИДИНА И ТЕТРАГИДРОПИРИДИНАI. 3-МЕТОКСИПИРИДИН C_6H_7ON

3-Метоксипиридин найден Манске [1] в хвое полевого — *Equisetum arvense* L. и в *Thermopsis rhombifolia* (Watt) Richards.

Л и т е р а т у р а

1. R. Manske. Canad. J. Res., B20, 265 (CA, 1943, 5761).

II. ГРУППА АРЕКОЛИНА

(Алкалоиды арековой пальмы — *Areca catechu* L.)

Плоды арековой пальмы (*Areca catechu* L. сем. *Palmae*), растения, очень распространенного в Индии и на Зондских островах, содержат ряд алкалоидов, выделенных в 1888—1891 гг. Яном.

Из этих плодов получены следующие основания:

1. Ареколин $C_8H_{13}O_2N$.
2. Арекаидин $C_7H_{11}O_2N$.
3. Норареколин (гуваколин) $C_7H_{11}O_2N$.
4. Норарекаидин (гувадин) $C_6H_9O_2N$.
5. Ареколидин $C_8H_{13}O_2N$.

В растении эти алкалоиды находятся в виде соединений с таннином дубильной кислотой).

Физические свойства

Ареколин $C_8H_{13}O_2N$, являющийся по количеству главной составной частью алкалоидной смеси (около 0,1 % веса сухого растения), представляет собой бесцветное густое масло, не имеющее запаха; темп. кип. 209° (760 мм); летуч с водяными парами; легко растворим в воде и обычных органических растворителях. Оптически неактивен. Соли его большей частью легко растворимы и расплываются на воздухе. В медицине применяется обычно его бромгидрат, который негигроскопичен и имеет темп. пл. $167-168^\circ$.

Арекаидин $C_7H_{11}O_2N$ — кристаллизуется из воды с одной молекулой кристаллизационной воды. Температура плавления безводного основания 223° (с разложением). Легко растворим в воде, дает нейтральную реакцию, очень трудно растворим в органических растворителях.

Гуваколин $C_7H_{11}O_2N$ — маслообразное вещество; темп. кип. 114° (13 мм). Оптически неактивен; легко растворим в воде и в органических растворителях. Бромгидрат его кристаллизуется из ацетона в призмах; темп. пл. $144-145^\circ$.

Гувацдин $C_6H_9O_2N$ — мелкие, блестящие кристаллики; темп. пл. 271° . Легко растворим в воде, дает нейтральную реакцию, не растворим в органических растворителях. Оптически неактивен.

Ареколидин $C_8H_{13}O_2N$ — густое масло с сильным запахом. Легко растворим в воде и в органических растворителях. Из эфира может быть получен в виде очень гигроскопических иголок; темп. пл. $110-115^\circ$.

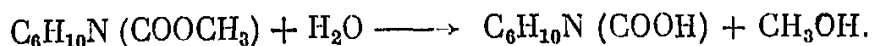
Ареколидин дает устойчивые кристаллические соли, например: хлоргидрат, темп. пл. 250° , бромгидрат, темп. пл. $268-271^\circ$, иодметилат, темп. пл. 264° (с разлож.). Ареколидин не омыляется щелочью.

Химические свойства и строение

Строение первых четырех алкалоидов (ареколина, арекаидина, гувацина и гуваколина) в настоящее время вполне выяснено; все они очень близки между собой. Природа ареколидина, который находится в плодах в ничтожном количестве, еще не установлена.

Строение ареколина. Ареколин имеет свойства сложного эфира, при действии кислот и щелочей он легко омыляется с отщеплением метилового спирта. Его формулу можно, следовательно, развернуть в $C_6H_{10}N(COONH_4)$.

Расщепление протекает по схеме

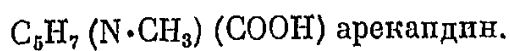
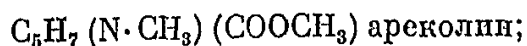


Образующаяся при этом аминокислота $C_6H_{10}N(COOH)$ оказалась идентичной с арекаидином. Обратно, если этерифицировать арекаидин при помощи спирта и соляной кислоты, то получается ареколин.

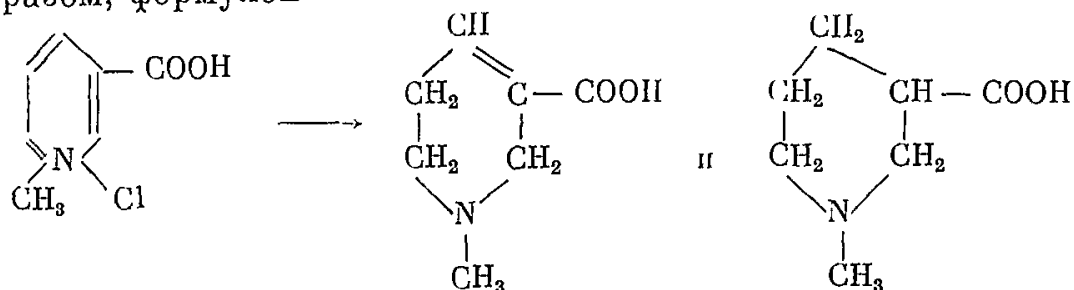
Таким образом, оба алкалоида чрезвычайно близки между собою по строению, и решение вопроса о структуре одного из них решает одновременно и вопрос о строении другого.

Ареколин и арекаидин являются третичными основаниями, содержат метильную группу при азоте, которая отщепляется в виде CH_3Cl при нагревании с HCl до 250° . Кроме того, они являются веществами ненасыщенного характера и при восстановлении дают дигидропроизводные.

Их формулы могут быть, таким образом, развернуты в

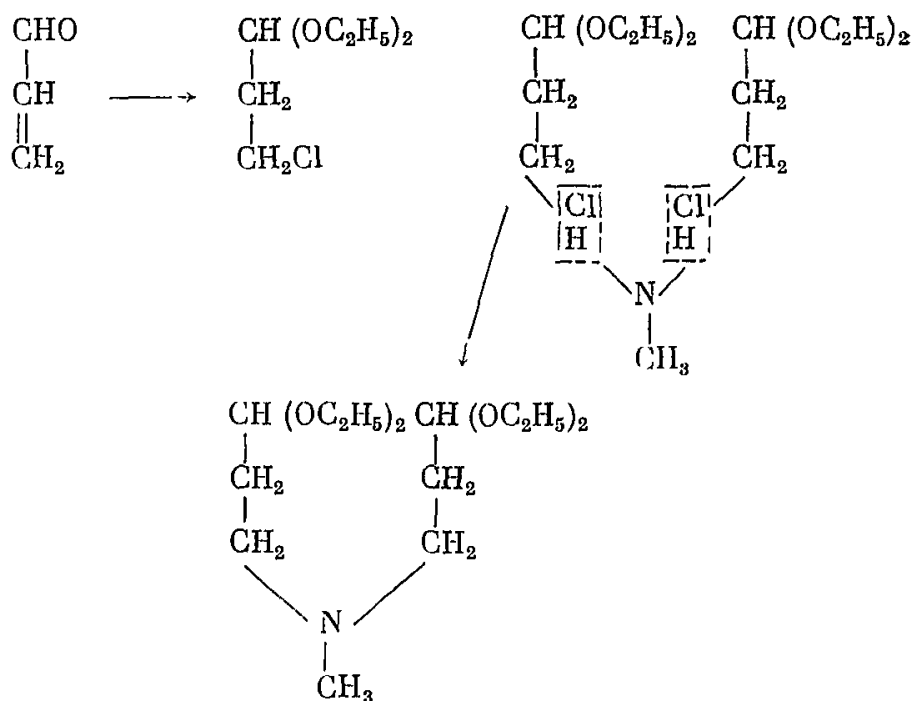


Наличие остатка $C_5H_7(N \cdot CH_3)$ навело на мысль, что ареколин и арекаидин являются частично гидрированными производными N-метилпиридина, имеющими одну двойную связь в кольце. Это предположение было подтверждено тем, что при восстановлении хлорметилата никотиновой кислоты была получена смесь арекаидина и его дигидропроизводного. Этим доказывается принадлежность этих алкалоидов к ряду пиридина, а также и β -положение карбоксильной группы, которая для никотиновой кислоты является доказанной. Образование арекаидина выражается, таким образом, формулой

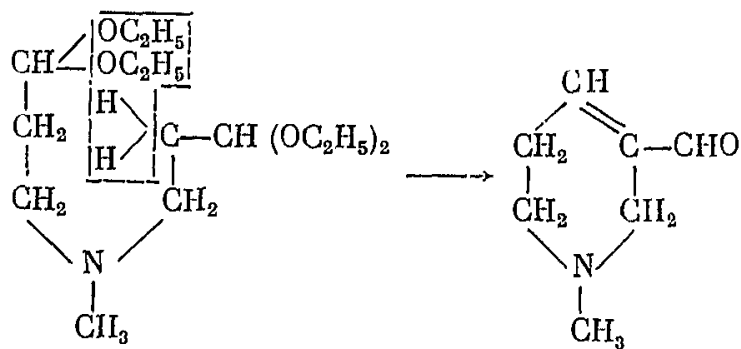


Положение двойной связи, написанное в этой формуле, произвольно, так как оно не вытекает из реакции его образования. Это положение было доказано путем синтеза.

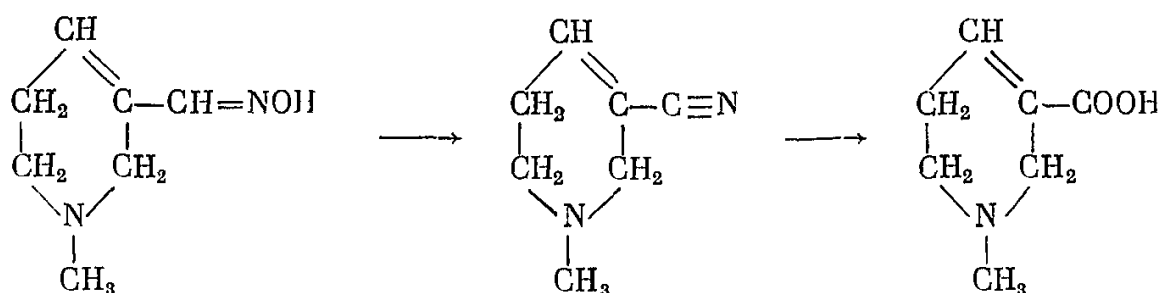
Из акролеина действием спирта и HCl был получен хлорпропионил-ацеталь, который конденсировался с метиламином в метиламинодипропионилацеталь



При действии крепкой HCl этот ацеталь подвергается внутренней конденсации с отщеплением спирта от одной из ацетальных групп и замыканием 6-членного кольца, тогда как вторая ацетальная группа омыляется в альдегидную группу



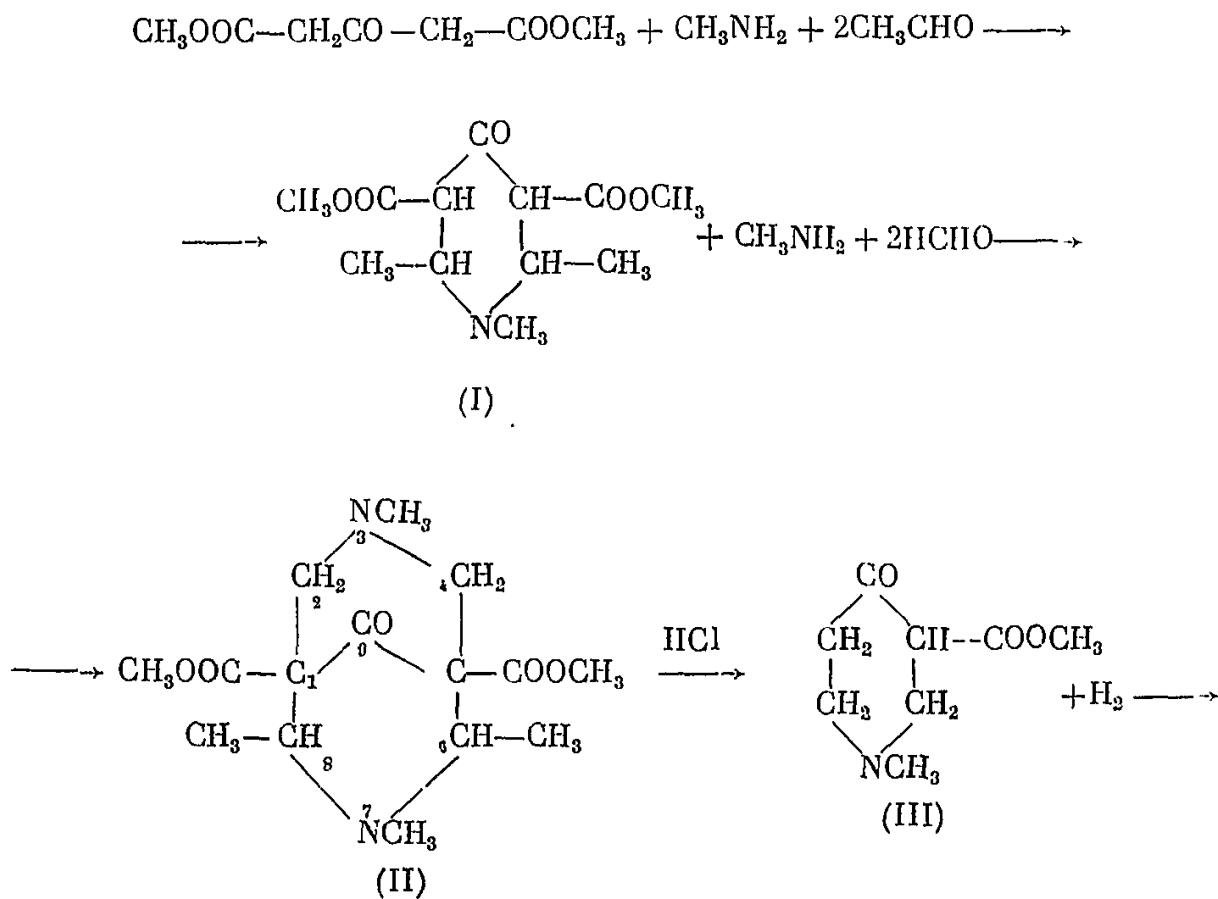
Полученный, таким образом, ненасыщенный альдегид был превращен в оксим, последний — в нитрил, омылением которого получена соответствующая кислота

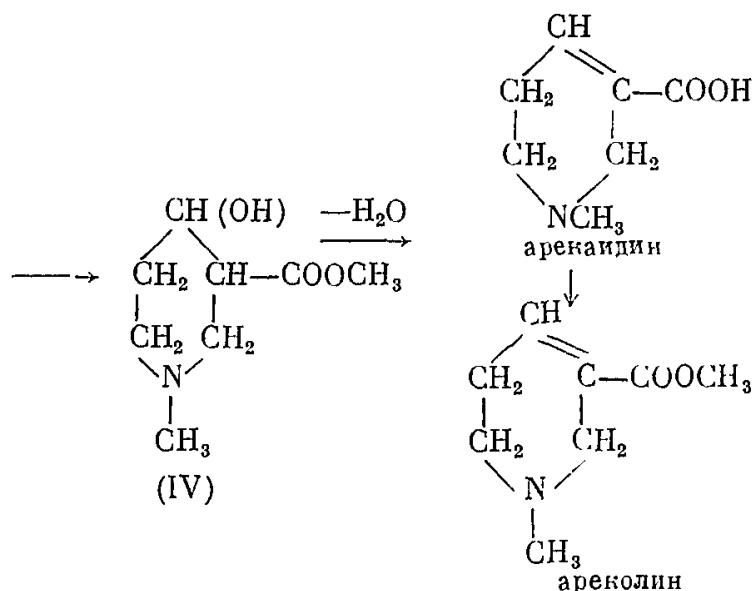


Последняя оказалась идентичной с природным арекаидином.

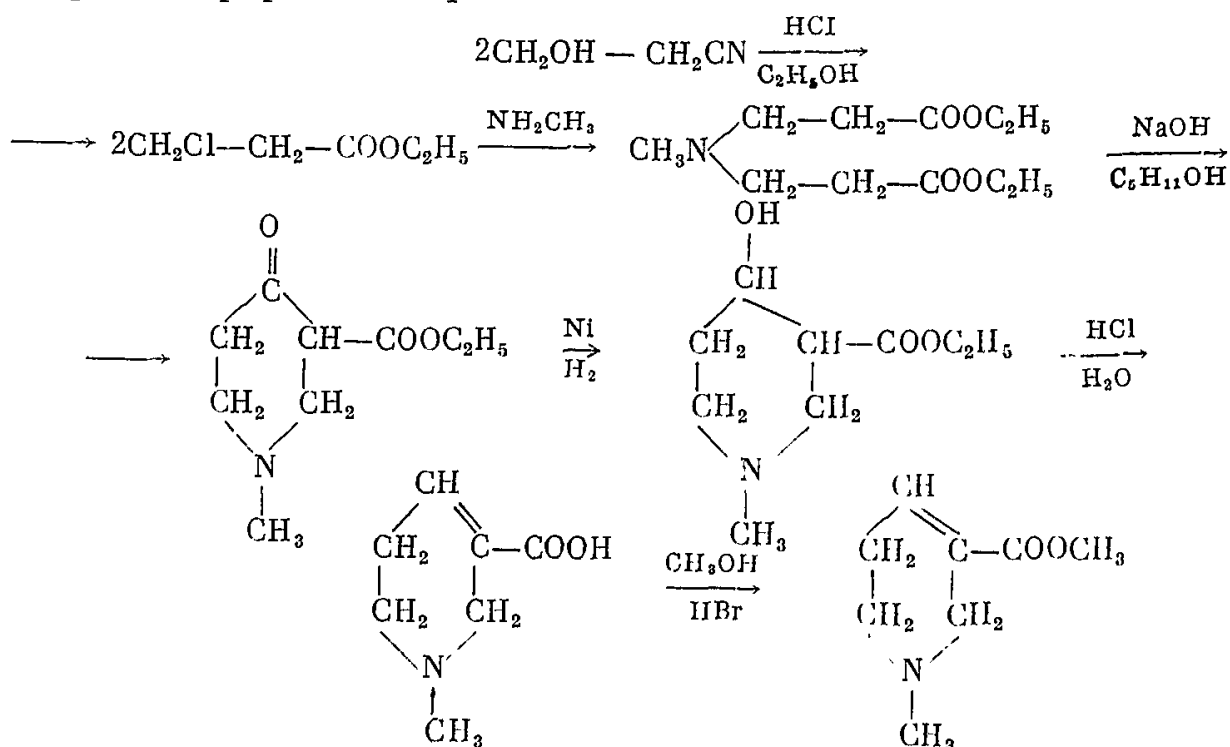
Синтез ареколина. Синтез ареколина был осуществлен П. С. Угрюмовым [1] в 1940 г. Этот синтез основан на получении ареколина из сырья природного происхождения. Из лимонной кислоты была получена ацетондихарбоновая кислота. Эта последняя превращалась в метиловый эфир, дающий, при конденсации с ацетальдегидом и метиламином, диметиловый эфир, 1,2,6-триметил-4-пиперидон-3,5-дикарбоновой кислоты (I). Конденсацией этого эфира с метиламином и формальдегидом был синтезирован диметиловый эфир 3,6,7,8-тетраметил-9-оксо-биспидин-1,5-дикарбоновой кислоты (II). При нагревании последнего с 12%-ной HCl получается эфир N-метил-4-пиперидон-3-карбоновой кислоты (III) [2]. Последний превращается каталитическим восстановлением в эфир N-метил-4-окси-пиперидин-3-карбоновой кислоты (IV), который при действии хлористоводородной и уксусной кислот дает арекаидин. Этерификацией арекаидина получен ареколин.

Этот синтез изображен следующей схемой:

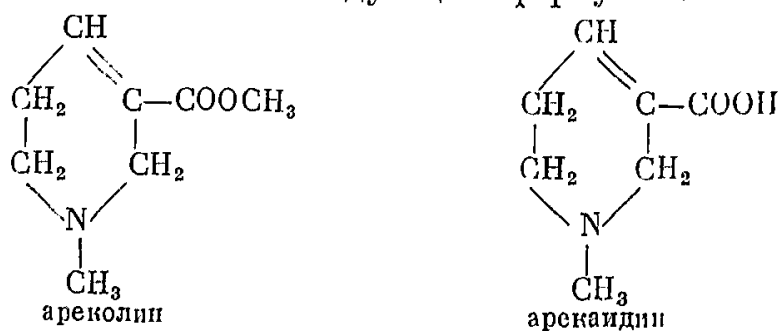




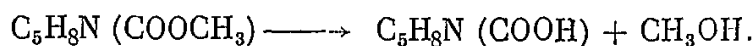
Препаративный синтез ареколина был проведен Т. Ф. Данковой, Е. А. Сидоровой и Н. А. Преображенским [3]. Исходным продуктом был этиленциангидрин, который обработкой HCl превращался в хлорпропионовую кислоту. При конденсации эфира этой кислоты с метиламином был получен 3,3'-дикарбэтоксидиэтилметиламин. Кольцевое замыкание проводилось с NaOH или металлическим натрием в изоамиловом спирте. Дальнейшая стадия восстановления с никелем Ренея или с амальгамой натрия проводилась в кислой среде. При отщеплении воды с последующей этерификацией получено основание, бромистоводородная соль которого идентична с бромгидратом природного ареколина.



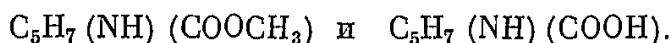
Таким образом, все детали строения ареколина и арекаидина точно установлены и отвечают нижеследующим формулам:



Строение гуацина и гуваколина (норареколина и норарекаидина). Оба эти алкалоида находятся в таком же отношении, как ареколин к арекаидину: при омылении гуваколина $C_7H_{11}O_2N$ получаются гувацин $C_6H_9O_2N$ и метиловый спирт

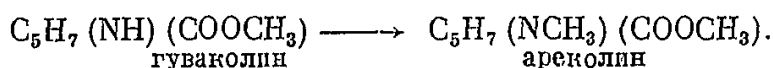


Оба эти вещества являются, в отличие от ареколина и арекаидина, вторичными основаниями, не имеющими метильной группы при азоте



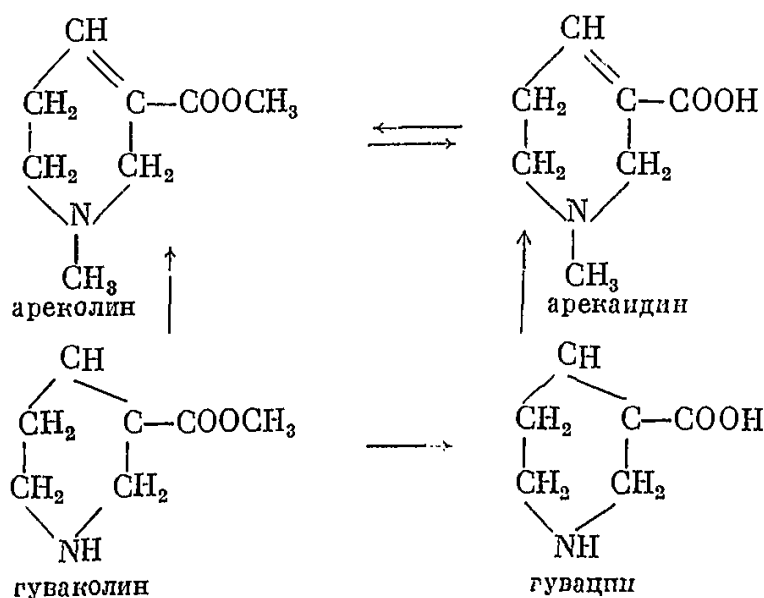
Таким образом, в них имеется такой же остаток C_5H_7 , как и в формулах ареколина и арекаидина: $C_5H_7(NCH_3)(COOSCH_3)$ и $C_5H_7(NCH_3)(COOH)$.

Это наводит на мысль, что у всех четырех алкалоидов имеется один и тот же основной скелет и что гуваколин и гувацин являются просто ареколином и арекаидином, лишенными метильной группы у азота. Это предположение легко могло быть доказано тем, что при метилировании гуваколина был получен ареколин



Кроме того, гувацин был получен синтетически по методу, аналогичному описанному выше методу получения ареколина.

Таким образом, названия гуваколин и гувацин являются в сущности ненужными, и правильно было бы называть эти алкалоиды норареколином и норарекаидином



Все 4 алкалоида отличаются между собой только степенью метилирования.

Л и т е р а т у р а

1. И. С. У гр ю м о в. Докл. АН СССР, 29, 48 (1940).
2. M a n n i s h. Ber., 68, 506 (1935).
3. Т. Ф. Д а н к о в а, Е. А. С п д о р о в а, Н. А. П р о о б р а ж е н с к и й. Журн. общ. химии, 11, 934 (1941).

Фармакологические свойства и применение в медицине

Ареколин близок по действию к мускарину и ацетилхолину. Он снижает кровяное давление, усиливает слюноотделение, вызывает сокращение гладкой мускулатуры, а также уменьшение диаметра зрачка. В малых

дозах возбуждает, а в больших парализует центральную нервную систему. Наиболее сильное влияние оказывает на пищеварительный канал: усиливает секрецию пищеварительных желез и вызывает сокращение мускулатуры кишечника. Имеет преимущественное применение в ветеринарной практике в качестве слабительного и противоглистного средства. Реже применяется в медицине для сужения зрачка.

III. РИЦИНИН $C_8H_8O_2N_2$

(Алкалоид *Ricinus communis*)

Рицинин находится во всех частях клещевины *Ricinus communis* L. (сем. молочайных—*Euphorbiaceae*). В семенах содержание рицинина около 0,15%, в молодых листьях оно доходит до 1,3%, а в молодых этиолированных растениях даже до 2,5%. Для получения рицинина можно пользоваться клещевинными жмыхами, получаемыми после извлечения из семян клещевинного (или касторового) масла, ради которого это растение культивируется в большом масштабе (выход 150—180 г из 100 кг жмыхов).

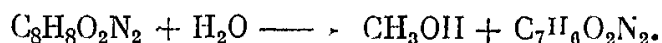
Рицинин был открыт Тэзоном в 1864 г., однако строение его было установлено только в 1923—1925 гг. благодаря работам Шпета.

Физические свойства

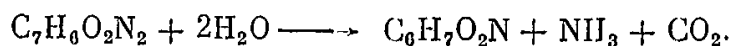
Рицинин $C_8H_8O_2N_2$ кристаллизуется из воды или из спирта в бесцветных призмах; темп. пл. 201° ; возгоняется в вакууме без разложения. Оптически неактивен и имеет нейтральную реакцию. Трудно растворим в холодной, легче в горячей воде. Трудно растворим в обычных органических растворителях.

Химические свойства и строение

При гидролизе рицинина щелочами или кислотами получается вещество состава $C_7H_6O_2N_2$, темп. пл. 295°

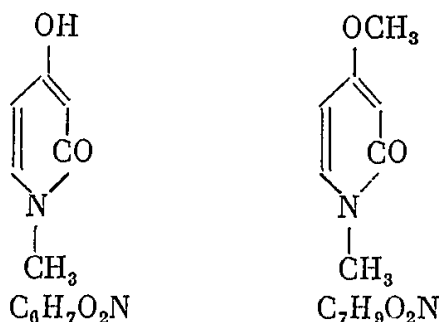


Рицинин поэтому долгое время считали метиловым эфиром карбоновой кислоты, а продукт его омыления $C_7H_6O_2N_2$ получил название рицининовой кислоты. При более энергичном гидролизе (нагревание с HCl до 150°) эта кислота распадается с отщеплением CO_2 и аммиака и образованием вещества состава $C_6H_7O_2N$

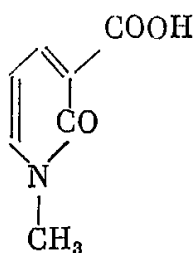


Тот же самый распад происходит в этих условиях и с самим рицинином. Если же взять вместо HCl серную кислоту, то образуется вещество состава $C_7H_9O_2N$, содержащее на CH_2 больше и являющееся, очевидно, метильным производным основания $C_6H_7O_2N$. Шпет установил, что эти два вещества являются простыми производными α -пиридона, полученными синтети-

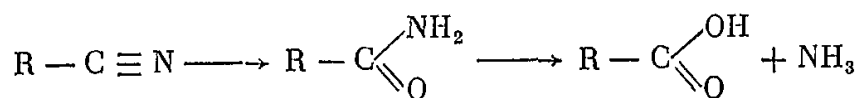
ческим путем. Вещество $C_6H_7O_2N$ является N-метил-γ-окси-α-пиридоном, а основание $C_7H_9O_2N$ его O-метиловым эфиром



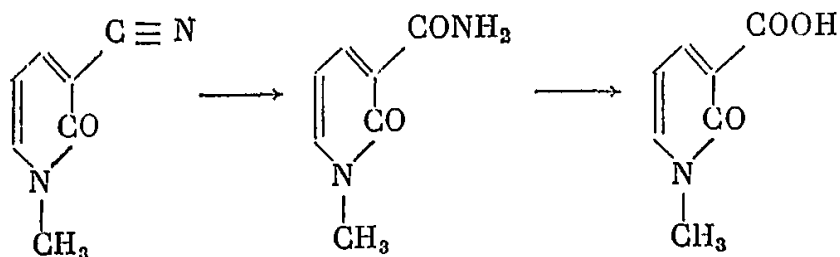
Оставалось, таким образом, выяснить, в какой форме в этой молекуле находится тот комплекс, который при гидролизе отщепляется в виде CO_2 и NH_3 . При действии $POCl_3$ на «рицининовую кислоту» происходит замена группы OH на хлор с образованием вещества $C_7H_5N_2OCl$, которое при каталитическом гидрировании обменивает хлор на водород и дает вещество $C_7H_6ON_2$, названное р и ц и н и д и н о м. Этот последний можно гидролизовать в две стадии: сначала происходит присоединение одной молекулы H_2O с образованием вещества $C_7H_8O_3N_2$. При более сильном омылении отщепляется NH_3 и образуется кислота $C_7H_7O_3N$. Эта последняя оказалась идентичной с синтетически полученной N-метил-α-пиридон-β-карбоновой кислотой



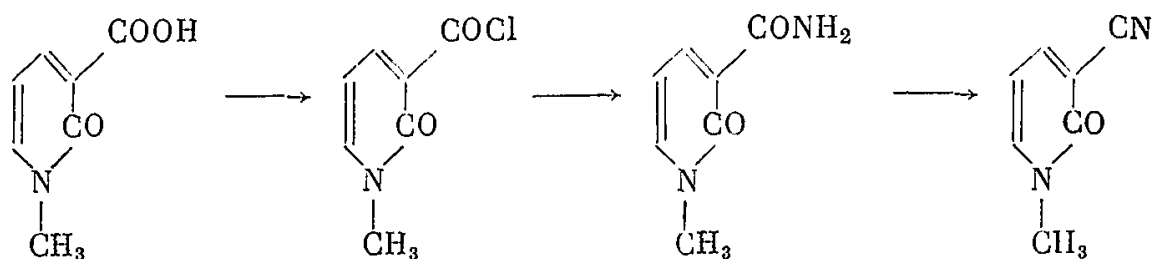
Образование этого вещества из рицинидина совершенно аналогично омылению нитрила, протекающему в две стадии



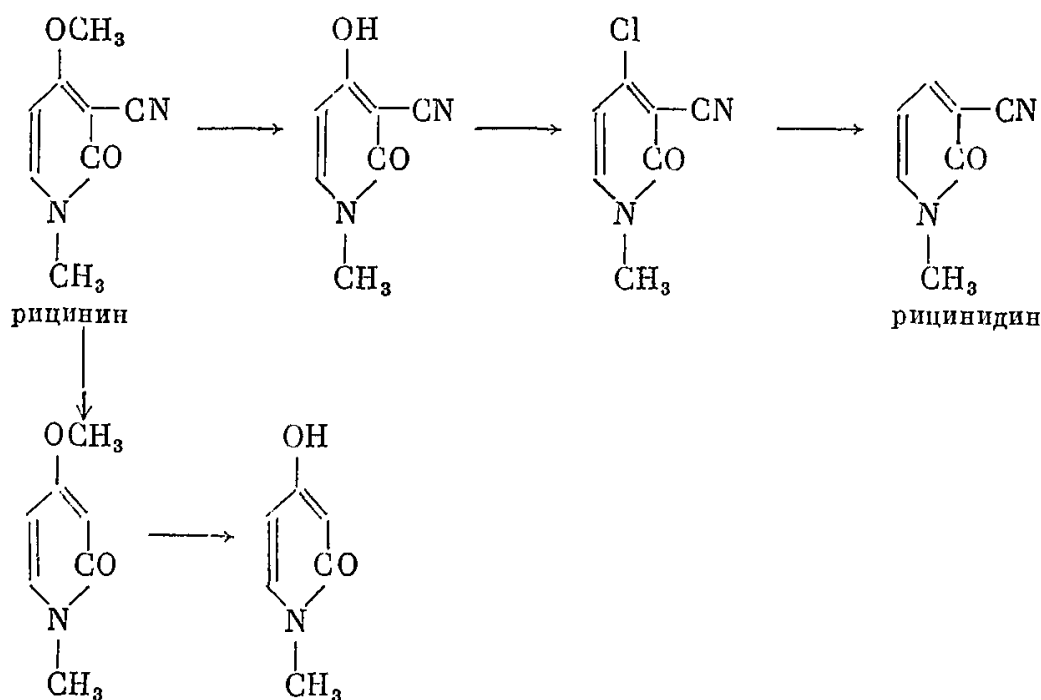
Отсюда можно было сделать вывод, что рицинидин есть нитрил, соответствующий этой кислоте, и что его образование выражается схемой



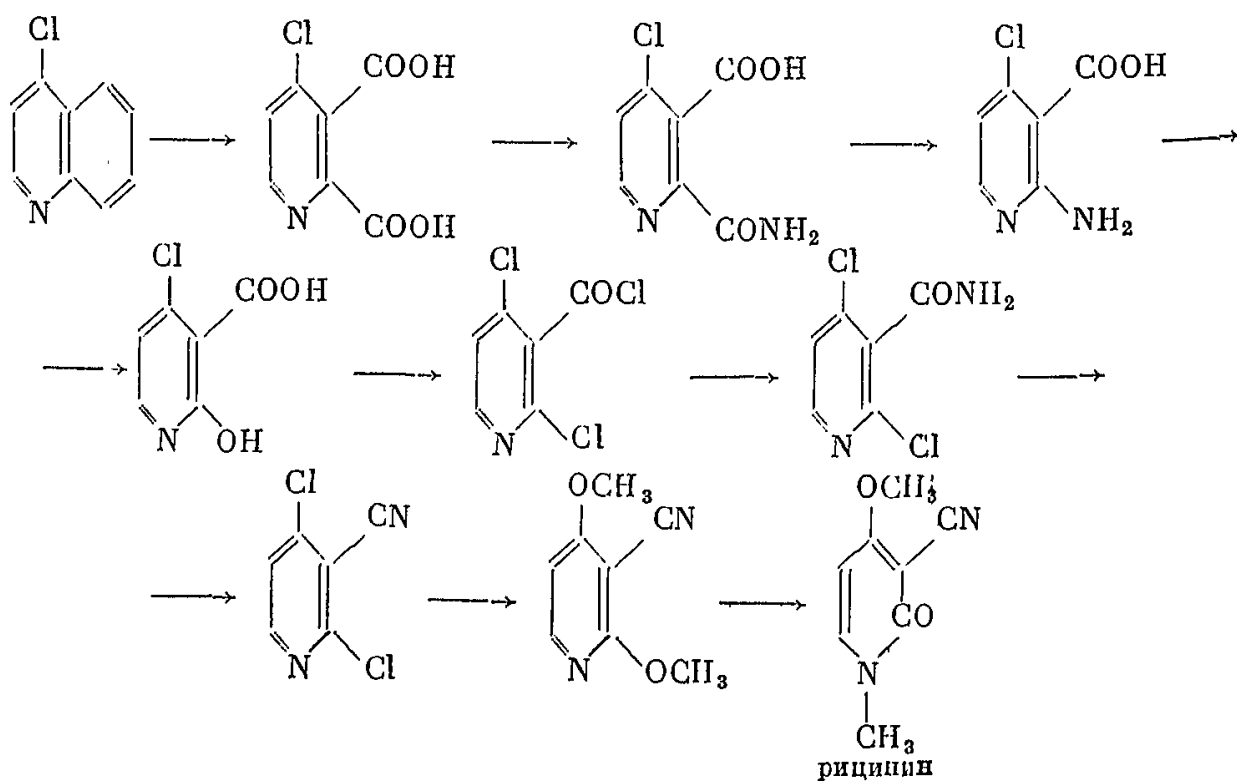
Рицинидин мог быть обратно получен из этой кислоты обычными реакциями превращения кислоты в ее нитрил. Действием $SOCl_2$ кислота переводилась в хлорангидрид, который с аммиаком дал амид $C_7H_8O_2N_2$, переходящий при действии водоотнимающих веществ в соответствующий нитрил $C_7H_6ON_2$ рицинидин



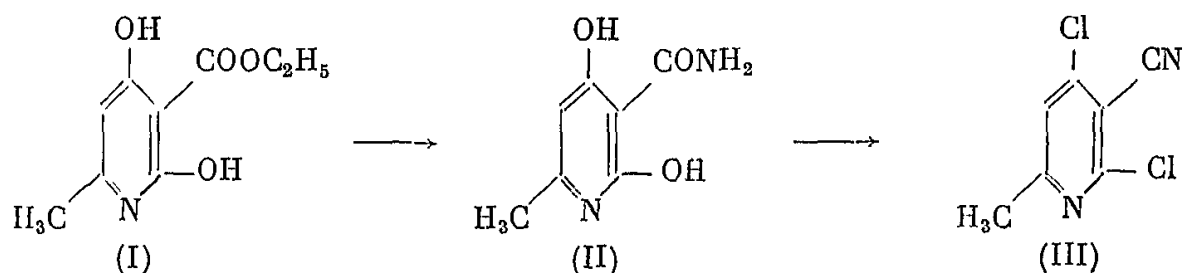
Так как из рицинина был получен, как уже указывалось выше, N-метил-γ-оксипиридон, то ясно, что та метоксильная группа, которая исчезла при переходе от рицинина к рицинидину, должна стоять в γ-положении. Отсюда для рицинина вытекает формула N-метил-γ-метокси-β-циан-α-пиридона, а переход в рицининовую кислоту и в рицинидин изображается схемой



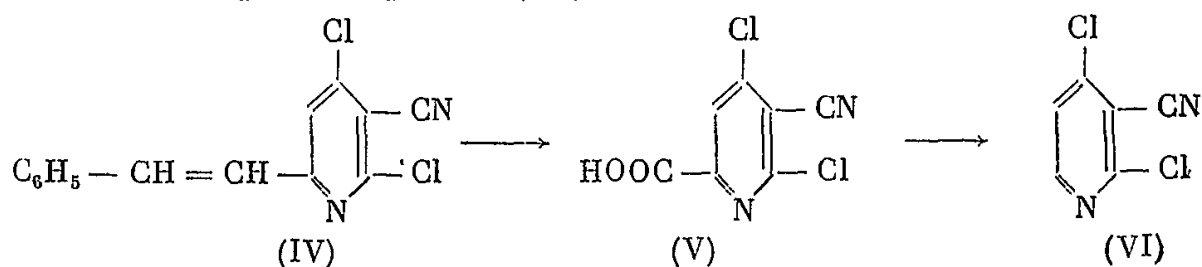
Синтез рицинина. Структурная формула рицинина была подтверждена синтетическим его получением из 4-хлорхинолина через следующие стадии:



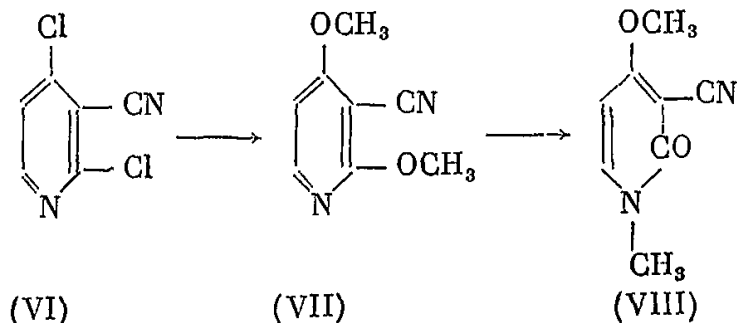
Второй синтез ридинина был сделан, исходя из продукта конденсации малонового и β -аминокротонового эфира (I), который при действии NH_3 дает амид диоксипиколин- β -карбоновой кислоты (II). При действии POCl_3 последний дает дихлордианпиколин (III)



Для перехода к ридинину нужно было удалить лишнюю метильную группу. Для этого этот пиколин конденсировался с бензальдегидом (IV) и окислялся по месту двойной связи. Полученная кислота (V) дала при нагревании дихлордианпиридин (VI)



При нагревании этого вещества с CH_3ONa был получен метоксицианпиридин (VII), дающий при нагревании с CH_3J при 120° ридинин (VIII)



Ридинин был первым алкалоидом, имевшим в своей структуре циановую группу.

IV. ГЕНЦИАНИН $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{O}_2\text{N}$

Генцианин был выделен Н. Ф. Проскурниной [1] в 1944 г. из горечавки Кирилова — *Gentiana Kirilowii* Turcz., *G. Olivieri* Gries (сем. горечавковых — *Gentianaceae*).

Позже, в 1949 г., генцианин был найден Н. Ф. Проскурниной и В. В. Шпановым [2] в других видах горечавки, широко распространенных в горных районах Закавказья, а также в Средней Азии. В 1946 г. В. В. Феофилактов и А. И. Баньковский [3] выделили из золототысячника обыкновенного — *Erythraea centaurium* (L.) Pers. алкалоид, названный ими эритроцином.

Однако при непосредственном сравнении эритроцина и генцианина М. С. Рабинович и Р. А. Коновалова [4] показали их полную идентичность, так что название эритроцин может быть оставлено.

Генцианин также был найден в ворсянке лазоревой — *Dipsacus azureus* Schrenk Рабинович и Коноваловой в 1948 г.

Физические свойства

Генцианин кристаллизуется в бесцветных кристаллах, темп. пл. 79—80°. Оптически неактивное основание, легко растворяется в хлороформе и бензоле, труднее в спирте и ацетоне и очень плохо в эфире и петролейном эфире. Дает ряд кристаллических солей: хлоргидрат, темп. пл. 177—178°, нитрат, темп. пл. 238—240°, и оксалат, темп. пл. 152—153°.

Химические свойства и строение

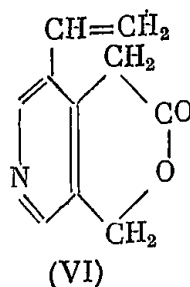
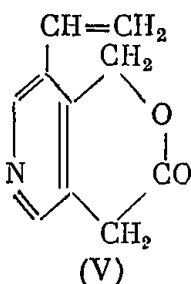
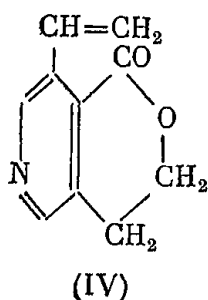
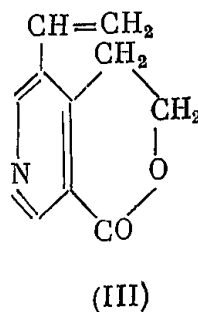
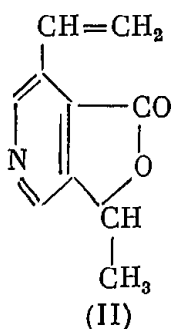
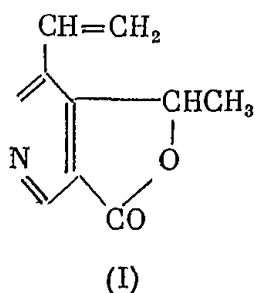
Генцианин — однокислотное третичное основание; дает иодметилат, устойчивый к щелочам. Гидроксильных и метоксильных групп не содержит. Генцианин легко растворяется в щелочах, образуя металлические соли генциановой кислоты. В кислых растворах эти соли легко переходят в соли генцианина, из которых при прибавлении аммиака генцианин извлекают органическим растворителем. Таким образом, генцианин обладает свойствами лактона. Он имеет ясно выраженный ненасыщенный характер; при каталитическом гидрировании присоединяет молекулу водорода, переходя в дигидрогенцианин $C_{10}H_{11}O_2N$.

Окисление генцианина перманганатом калия в мягких условиях приводит к образованию насыщенной лактонокислоты $C_9H_7O_4N$, названной генцианиновой кислотой. Последняя содержит на один углеродный атом меньше, чем генцианин, и получается, повидимому, при окислении винильной группы, находящейся в генцианине.

В отличие от генцианина генцианиновая кислота имеет насыщенный характер. При дальнейшем ее окислении получается β , β' , γ -пиридинтрикарбоновая кислота.

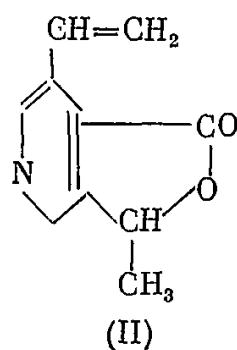
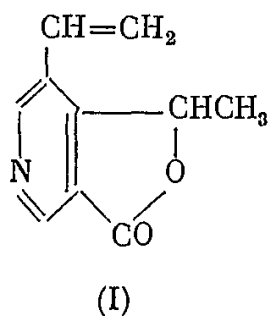
Таким образом, было установлено наличие пиридинового ядра в молекуле генцианина. Это подтверждается также образованием пиридина при перегонке генцианина с цинковой пылью.

Отсюда следует, что генцианин, являясь производным винилпиридина и имея лактонную группу, должен соответствовать одной из шести возможных формул:



Так как в генцианине установлено наличие С-метильной группы (по методу Куна), то легко видеть, что четыре из указанных выше формул, и

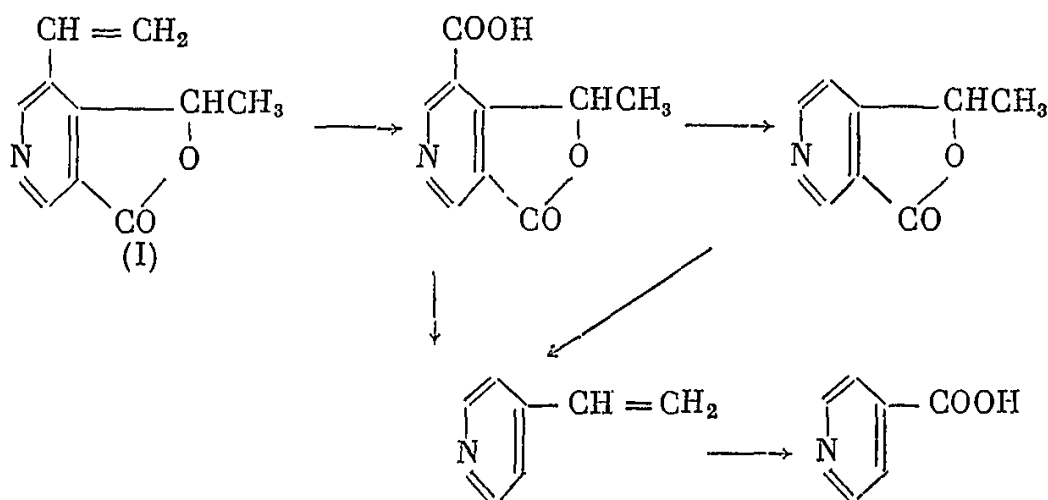
содержащие С-метильной группы, исключаются. Остается выбор только между двумя формулами, содержащими пятичленное ядро



Для решения этого вопроса проводилось декарбоксилирование генцианиновой кислоты в присутствии медной бронзы.

Образовавшееся в результате неполного декарбоксилирования вещество содержит два атома кислорода и обладает свойствами лактона. При этом отщепляется одна молекула CO_2 , тогда как основное ядро остается неизменным. Второе вещество, продукт полного декарбоксилирования, обладает ненасыщенным характером и не содержит кислородных атомов. При его окислении получена изоникотиновая кислота. Следовательно, продукт полного декарбоксилирования является γ -, а не β -винилпиридином.

Таким образом, строение генцианина выражается формулой (I), хорошо объясняющей образование всех продуктов распада



Л и т е р а т у р а

1. Н. Ф. Проскурнина. Журн. общ. химии, 14, 1148 (1944).
2. Н. Ф. Проскурнина, В. В. Шпанов, Р. А. Коновалова. Докл. АН СССР, 66, 437 (1949).
3. В. В. Феофилакт, А. И. Баньковский. Фармация, 9, 10 (1946).
4. М. С. Рабинович, Р. А. Коновалова. Журн. общ. химии, 18, 1510 (1948).

V. ЛЕЙЦЕНОЛ И МИМОЗИН $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_4\text{N}_2$

Лейценол и мимозин выделены Маскре [1] в 1937 г. из семян *Leucaena glauca* Benth. (сем. бобовых — *Leguminosae*).

Мимозин выделен из сока *Mimosa pudica* L. [2, 3].

Физические свойства

Лейценол $C_8H_{10}O_4N_2$ [4] — был вначале описан как оптически неактивное вещество, темп. пл. 291° (с разлож.). При дальнейшем исследовании лейценола было найдено, что он оптически активен; по данным Вибо [5], $[\alpha]_D = -9^\circ$ (H_2O); темп. пл. $226-227^\circ$, по данным других исследователей $[\alpha]_D = -21^\circ$ (H_2O).

Различие значений $[\alpha]_D$ было объяснено Адамсом и Джонсоном [7] рацемизацией лейценола. При кипячении с водой активный лейценол превращается в рацемический. Гидратная форма лейценола плавится при 291° , а безводная при $227-228^\circ$. Лейценол дает кристаллические соли: хлоргидрат, темп. пл. $174,5-175^\circ$, бромгидрат, темп. пл. $179,5^\circ$ (с разлож.), и иодгидрат, темп. пл. $183-183,5^\circ$. Лейценол растворим в этиловом и метиловом спиртах, почти не растворим в других органических растворителях.

Мимозин $C_8H_{10}O_4N_2$ [5] — темп. пл. 231° , $[\alpha]_D = -21^\circ$ (H_2O), дает медную соль $C_8H_8O_4N_2 \cdot Cu$.

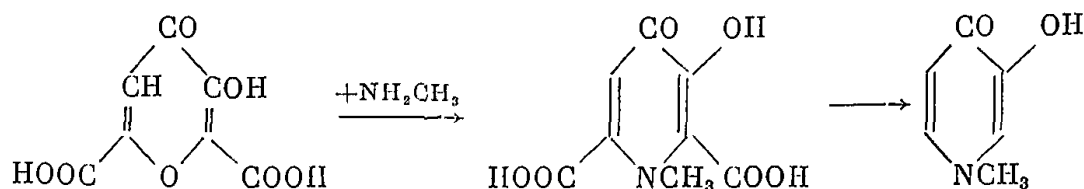
По данным некоторых авторов [4, 8], мимозин является стереоизомером лейценола.

Химические свойства и строение [5]

Лейценол $C_8H_{10}O_4N_2$ содержит 2 атома азота: один атом азота в виде первичной аминогруппы, находящейся в боковой цепи, и второй — третичной. Два атома кислорода лейценола участвуют в образовании карбоксильной группы, третий находится в виде фенольного гидроксила.

При обработке лейценола диметилсульфатом в щелочной среде было получено вещество $C_7H_{11}O_3N$, темп. пл. $92-92,5^\circ$, содержащее метоксильную группу. Его хлоргидрат $C_7H_{10}O_2NCl$ образуется с выделением молекулы воды; при нагревании в вакууме теряет хлористый метил и переходит в соединение $C_6H_7O_2N$, содержащее группу $>NCH_3$. Это вещество дает цветную реакцию с $FeCl_3$ и имеет свойства оксипиридоны. Оно оказалось идентичным с синтетически полученным N-метил-3-окси-4-пиридоном [6].

Последний был синтезирован Вибо [9], при действии метиламина на меконовую кислоту с последующим декарбоксилированием, по схеме

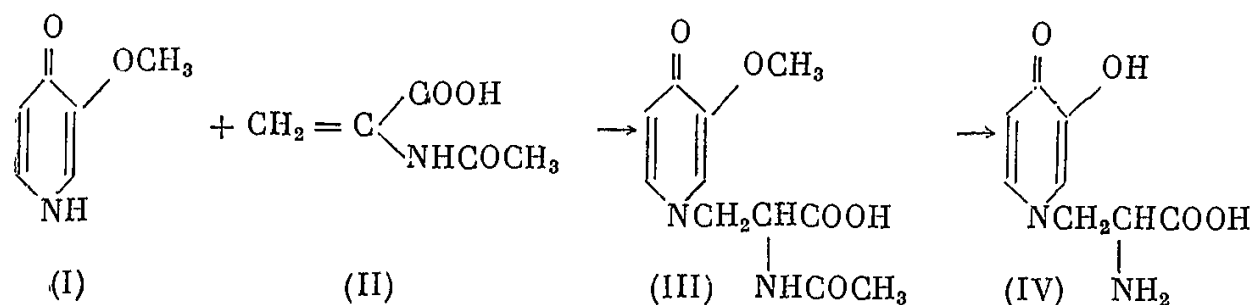


Таким образом, было установлено присутствие пиридинового кольца в лейценоле и положение 3 для гидроксильной и 4 для карбоксильной групп. Наличие α -аминокислоты в молекуле лейценола было доказано положительной реакцией с хипгидрином и образованием медной соли. Кроме того, лейценол образует монохлоргидрат, тогда как метиловый эфир дает дихлоргидрат, что также подтверждает присутствие аминокислоты.

Место связи этой кислоты было установлено синтезом [7].

При конденсации 3-метокси-4-пиридоны (I) с α -ацетидакриловой кислотой (II) в присутствии диоксана и нагревании около $90-100^\circ$ получился некристаллический продукт реакции (III), который подвергался

гидролизу с иодистоводородной кислотой; при этом ацетамидная и метоксильная группы омылялись и получался лейценол (IV):



Синтетический продукт оказался идентичным с природным рацемическим лейценолом.

Л и т е р а т у р а

1. J. M. Mascré. C. r., 204, 890 (C., 1937, II, 3763).
2. J. Renz. Z. Physiol. Chem., 244, 153 (C., 1937, I, 633).
3. H. Nienburg, Tauböck. Z. physiol. Chem., 250, 180 (1937).
4. R. Adams и др. J. Am. Chem. Soc., 67, 89 (1945).
5. A. Bickel, J. Wibaut. Rec. trav. chim., 65, 65 (1946).
6. J. Wibaut, R. Kleipool. Rec. trav. chim., 66, 24 (1947).
7. R. Adams, J. L. Johnson. J. Am. Chem. Soc., 71, 705 (1949).
8. D. Kostermans. Rec. trav. chim., 65, 319 (1946); 66, 93 (1947).
9. J. Wibaut. Helv. Chim. Acta, 29, 1669 (1946).

VI. ГИРГЕНСОНИН $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{ON}_2$

Гиргенсонин был выделен Н. К. Юрашевским и Н. Л. Степановой [1] в 1946 г. из зеленых частей растения гиргенсонии супротивноцветной — *Girgensohnia oppositiflora* (Pall.) (сем. маревых — *Chenopodiaceae*), собранного в восточной Туркмении. Наряду с гиргенсоном, это растение содержит также N-метилпиперидин, найденный ранее в другом виде гиргенсонии — *G. diptera* Vge.

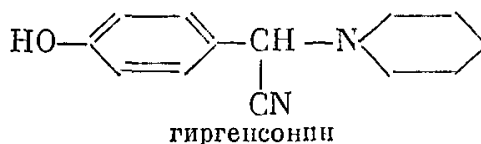
Физические свойства

Гиргенсонин кристаллизуется из метилового спирта, темп. пл. 147—148°. Оптически неактивен. Не растворим в воде, хорошо растворим в спирте, эфире, хлороформе, труднее в бензоле и почти не растворим в петролейном эфире. Дает кристаллический хлоргидрат и пикролонат. Хлоргидрат в виде пушистых белоснежных кристаллов с весьма не резкой температурой плавления при 80° (запаянный капилляр) начинает постепенно вспениваться и плавится при 145—148°; пикролонат плавится при 192—194° (с разлож.).

Химические свойства и строение

Гиргенсонин — третичное, однокислотное основание. Содержит фенольный гидроксил, наличие которого объясняет его растворимость в щелочи. При нагревании гиргенсонина с водным раствором щелочи ощущается запах летучих аминов; после подкисления выделяется цианистый водород. Вопрос о химической природе гиргенсонина был полностью решен на основании изучения продуктов его щелочного распада. Кроме HCN, при этом были выделены кристаллическое вещество $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_2$ и жидкое основание $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{N}$. Кристаллическое вещество, содержащее альдегидную

и фенольную группы, оказалось идентичным с п-оксибензальдегидом: жидкое основание представляло собой пиперидин. На основании полученных результатов для гиргенсонина была предложена формула



подтвержденная синтезом.

Исходя из п-оксибензальдегида, пиперидина и KCN, получен N-пиперидил-п-оксифенилнитрил уксусной кислоты, идентичный с гиргенсонином.

Гиргенсонин является первым алкалоидом из группы аминонитрилов.

Л и т е р а т у р а

1. Н. К. Юрашевский Н. Л. Степанова. Журн. общ. химии, 16, 141 (1946).

ВИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ЗАКЛЮЧАЮЩИЕ НЕКОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПИПЕРИДИНОВОЕ И ПИРРОЛИДИНОВОЕ КОЛЬЦА

I. ГРУППА НИКОТИНА $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2$

(Алкалоид табака)

Табак (*Nicotiana tabacum*, сем. пасленовых—*Solanaceae*) содержит ряд алкалоидов, главным из которых является никотин. Присутствие никотина было обнаружено В. А. Преображенским в конопле—*Cannabis sativa* L.

В последнее время никотин был найден также в следующих растениях: ваточнике—*Asclepias syriaca* L., очитке едком—*Sedum acre* L. [1], хвоще полевом—*Equisetum arvense* L. и разных видах плауна—*Lycopodium* [2].

В настоящее время описаны следующие алкалоиды табака:

1. l-Никотин $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2$.
2. l-Норникотин $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2$.
3. d-Норникотин $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{N}_2$.
4. Никотирин $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2$.
5. Изоникотейн ($\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2$) (3',2-дипиридил).
6. Анабазин (никотимин) $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2$.
7. N-Метиланабазин $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{N}_2$.
8. Анатабин $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2$.
9. N-Метиланатабин $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2$.
10. Никотейн $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2$.
11. Никотеллин $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2$.
12. Никотонин $\text{C}_8\text{H}_{11}\text{N}$.

Из них твердо установленными можно считать первые 9 алкалоидов. В последнее время из табачного дыма был выделен ряд алкалоидов, получивших название миозмина, обелина, α -, β - и γ -сократина, андолина, латрейна и лоитама. Из них только миозмин был хорошо охарактеризован и изучен.

Кроме этих алкалоидов, в малом количестве были найдены и простые основания—пирролидин и метилпирролидин. Количество алкалоидов в

табаке колеблется в широких пределах, а именно: от 0,6 до 8% (в среднем около 4%).

Качественный состав разных видов *Nicotiana* также сильно меняется. Шмук и Бороздина [3] обследовали 42 вида растений *Nicotiana* и разделили их на 4 группы:

1. Виды растений (*Nicotiana tabacum*, *N. rustica*, *N. wigandicules* и др.), у которых никотин является главным алкалоидом с незначительным количеством сопутствующих оснований.

2. Виды растений (*N. Eastii*, *N. plumbaginifolia* и др.), содержащие главным образом норникотин и лишь следы никотина.

3. Растения, в которых содержатся никотин и норникотин.

4. Растения (*N. glauca*, *N. Debreyi* и *N. rotundifolia*), содержащие в качестве главного алкалоида никотин.

Извлечение алкалоидов из растения производится экстракцией водой (после предварительного подщелачивания) или отгонкой водяным паром.

Н и к о т и н $C_{10}H_{14}N_2$ был впервые выделен в чистом виде Поссельтом и Рейманом в 1828 г., тогда как прочие алкалоиды были выделены главным образом А. Пиктэ.

Н о р н и к о т и н $C_9H_{12}N_2$ известен в обеих оптически активных формах. Левовращающий изомер был выделен Эренштейном из табака в 1931 г. В 1935 г. Шпет [4, 5] показал, что алкалоид, выделенный из австралийского растения *Duboisia hopwoodii*, тоже идентичен с *d*-норникотином. Прежние исследователи этого растения, листьями которого местные жители пользуются для курения вместо табака, считали содержащийся в нем алкалоид за никотин.

Физические свойства

l-Н и к о т и н — бесцветная маслянистая жидкость, быстро темнеющая на воздухе; темп. кип. 246° (730 мм), $d_4 = 1,0180$, $[\alpha]_D = -169,3^\circ$. Соли никотина вращают вправо. Никотин легко растворим в обычных органических растворителях. В воде он, при температуре ниже 60° и выше 210° , растворяется во всех пропорциях, тогда как при температурах, лежащих между 60 — 210° , растворимость его ограничена.

При продолжительном нагревании раствора сернокислого никотина при 200° получается рацемический никотин, физические свойства которого почти не отличаются от свойств оптически активных изомеров.

l-Н о р н и к о т и н — бесцветное масло, темнеющее при долгом хранении; темп. кип. 134 — 135° (14 мм), $d_4 = 1,0737$, $n_D = 1,5378$, $[\alpha]_D = -88,8^\circ$. Дает ряд хорошо кристаллизующихся солей, например пикрат; темп. пл. 191 — 192° . Получен путем деметилирования никотина.

d-Н о р н и к о т и н образует кристаллические соли: дипикрат, темп. пл. 190 — 191° , и дипикролонат, темп. пл. 253° .

Н и к о т и р и н — бесцветное масло, темп. кип. 280 — 281° , $d_{13} = 1,124$. Дает дипикрат, темп. пл. 170 — 171° , и хлороплатинат, темп. пл. 160° (с разлож.).

И з о н и к о т е и н (3',2-дипиридил) — жидкость, темп. кип. 167 — 168° . Шпет показал, что изоникотейн состава $C_{10}H_{12}N_2$ после очистки идентичен с 3',2-дипиридилом.

А н а б а з и н (никотимин) — см. стр. 122.

Н-М е т и л а н а б а з и н — см. стр. 132.

А н а т а б и н — см. стр. 133.

Н-М е т и л а н а т а б и н — см. стр. 133.

Никотин — бесцветная жидкость, темп. кип. $266\text{--}267^\circ$ (при атмосферном давлении), $d_4 = 1,0778$, $[\alpha]_D = -46,4^\circ$. Соли, в отличие от никотина, вращают плоскость поляризации тоже влево. На основании некоторых работ существование этого алкалоида является сомнительным.

Никотеллин интересен тем, что является единственным кристаллическим алкалоидом табака; темп. пл. $147\text{--}148^\circ$, темп. кип. несколько выше 300° . С парами воды не летуч, трудно растворим в воде, легко растворим в органических растворителях; очень мало изучен.

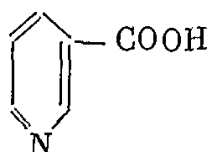
Никотин — бесцветная жидкость, темп. кип. 208° ; $d_4 = 0,9545$, $n_D = 1,5015$. Дает хорошо кристаллизующиеся соли. Очень мало изучен.

Никотин — бесцветное масло, темп. кип. $250\text{--}255^\circ$; легко растворим в воде и органических растворителях. Пикрат имеет темп. пл. 163° . Вторичное основание, которому без доказательств приписывалось то строение, которое теперь доказано для анабазина. Вещество, описанное под этим названием, представляло собой, по всей вероятности, смесь.

Мизин — кристаллическое вещество, темп. пл. $42\text{--}43^\circ$. Оптически неактивен. Дает кристаллические соли: дипикрат, темп. пл. $182\text{--}183^\circ$, и дипикролонат, темп. пл. 213° .

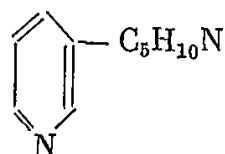
Химические свойства и строение

Строение никотина. При окислении никотина образуется никотиновая (β -пиридинкарбоновая) кислота



Окисление может быть проведено перманганатом, азотной кислотой, хромовой кислотой и другими окислителями.

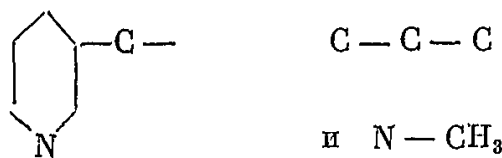
Этот факт показывает наличие в никотине *пиридинового* кольца, связанного в β -положении с остатком $C_5H_{10}N$



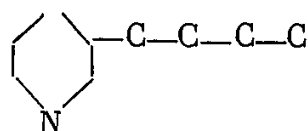
Никотин является сильным двутретичным основанием и имеет метильную группу у азота.

Строение остатка $C_5H_{10}N$ было выяснено путем изучения продуктов бромирования никотина и их распада. При бромировании никотина в присутствии воды происходит образование вещества состава $C_{10}H_8N_2Br_2O_2$, названного дибромтиконинном. Атомы кислорода и брома при этом входят не в пиридиновое ядро, а в остаток $C_5H_{10}N$, так как при окислении дибромтиконина получается никотиновая кислота.

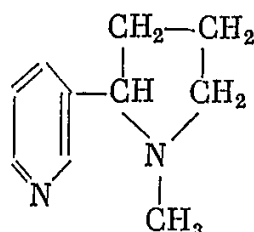
При действии щелочей дибромтиконин претерпевает распад с образованием никотиновой кислоты, метиламина и малоновой кислоты. Это показывает, что в никотине должны иметься остатки



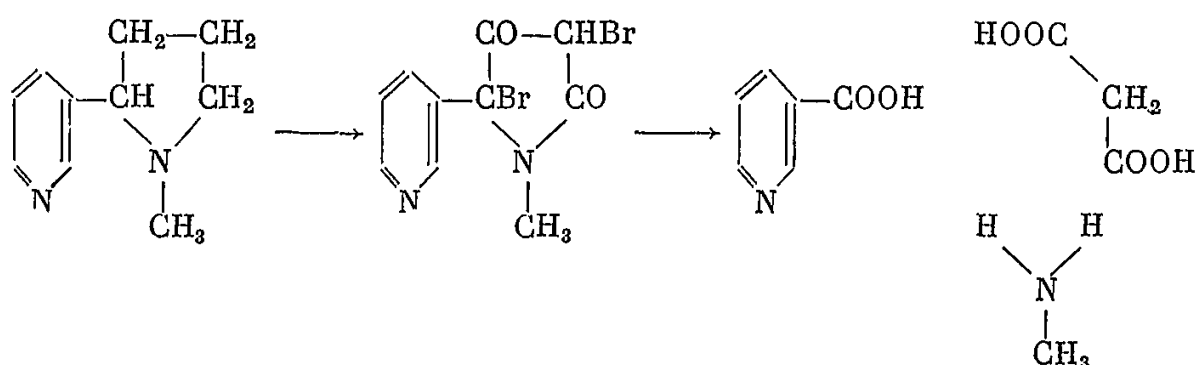
Соединение этих остатков показывает, что мы имеем в никотине цепь из четырех атомов углерода,



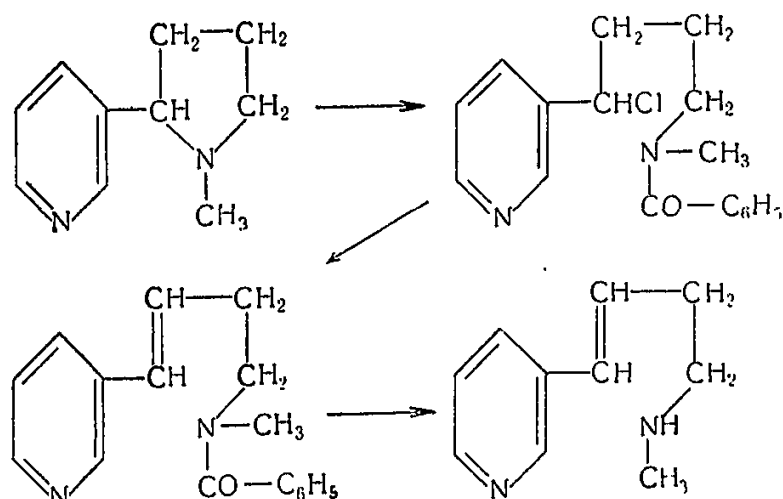
замкнутую при помощи группы $>N - CH_3$. Если отбросить маловероятные структуры с 4- и 3-членными кольцами, то для никотина остается только строение



Строение и распад дибромтуконина выражаются в этом случае схемой

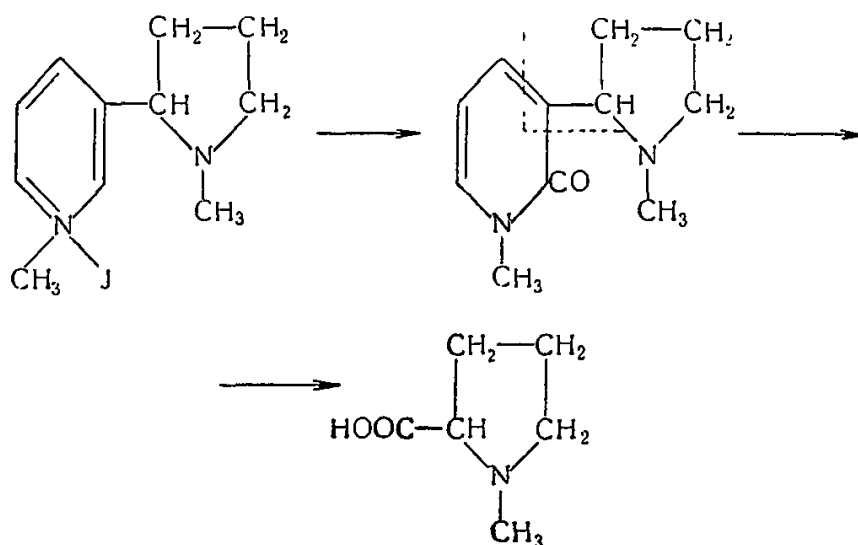


При действии бензоилхлорида на никотин происходит интересная реакция разрыва кольца. Присоединением C_6H_5COCl образуется сначала бензоильное производное хлорированного основания, которое при действии щелочей отщепляет HCl и дает бензоильное производное ненасыщенного основания. При омылении бензоильной группы получается изомер никотина, названный «метаникотинном», имеющий в отличие от исходного алкалоида открытую цепь и являющийся вторичным основанием

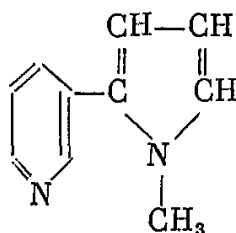


Наличие N-метилпирролидинового остатка в молекуле никотина было доказано еще следующим путем. При осторожном окислении иодметилата никотина получается производное α -пиридона, названное метилникотонном. При дальнейшем, более сильном окислении этого вещества разрушается

пиридоновое кольцо, а пирролидиновое сохраняется и получается в виде α -пирролидинкарбоновой (гигриновой) кислоты



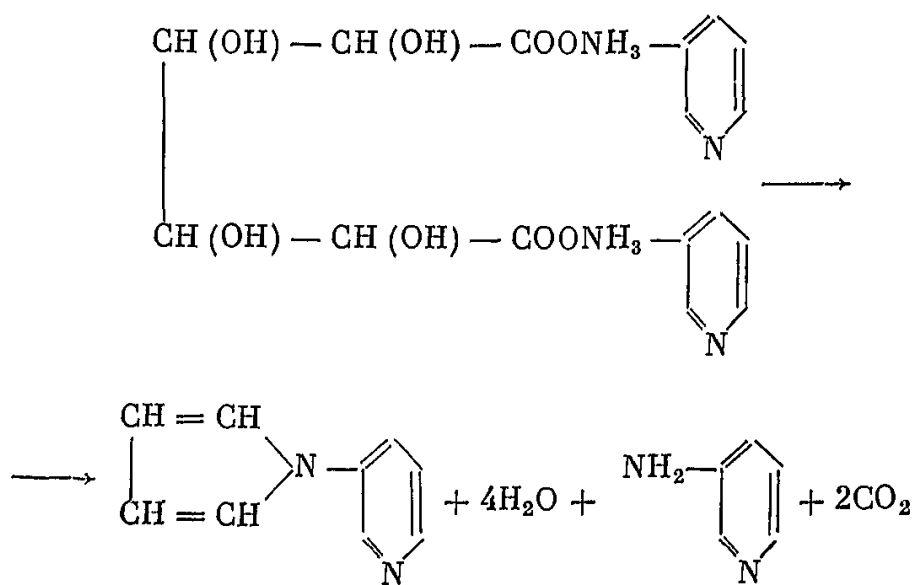
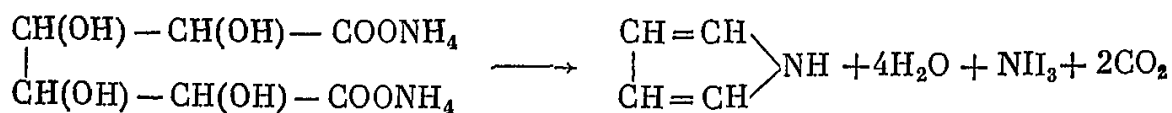
При дегидрировании никотина уксуснокислым серебром он переходит в пиррольное производное, названное никотирином



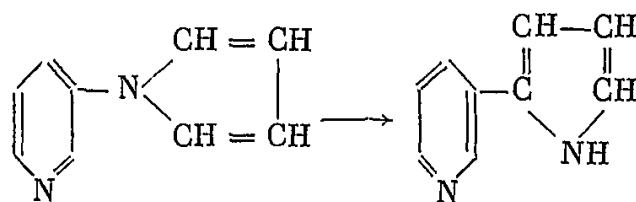
Синтез никотина. После того как строение никотина было установлено, оно было подтверждено несколькими синтезами.

Первый синтез был осуществлен Пиктэ.

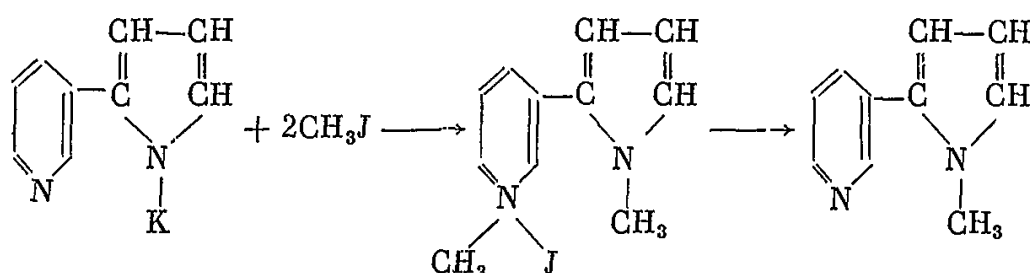
При перегонке β -аминопиридиновой соли слизиной кислоты образуется β -пиридил-N-пиррол (подобно тому, как из аммиачной соли слизиной кислоты образуется сам пиррол)



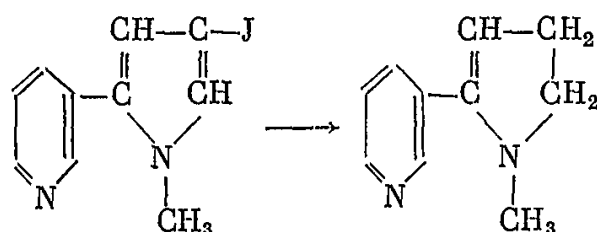
При сильном нагревании это вещество, подобно всем N-замещенным пирролам, изомеризуется в α -пиррольное производное



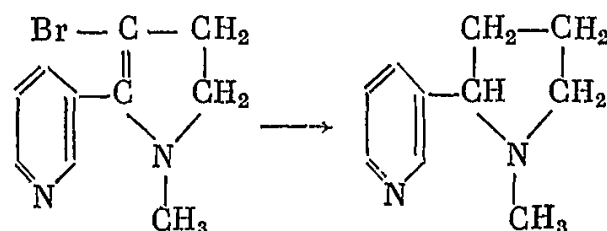
При метилировании калийного производного этого вещества получилось соединение, идентичное с иодметилатом никотирина, из которого путем перегонки мог быть получен и сам никотирин



Для того, чтобы перейти от никотирина к никотину, оставалось только восстановить пиррольное кольцо в пирролидиновое, не затрагивая при этом пиридиновой части молекулы [7]. Эта задача оказалась очень трудной и могла быть разрешена только обходным путем при помощи галоидных производных. При действии иода на никотирин получено было его иодированное производное, восстановление которого дало дигидроникотирин



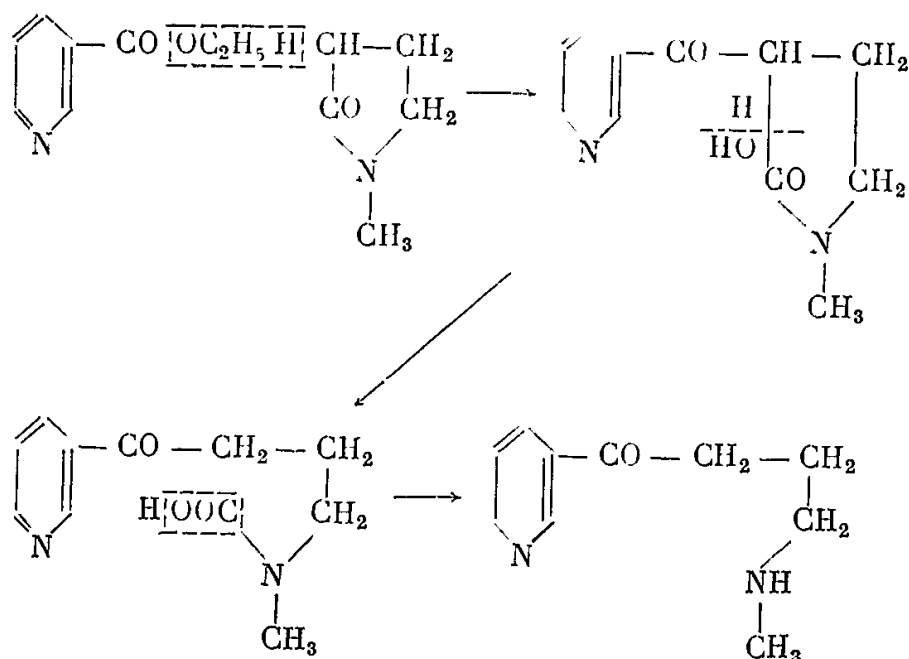
Это последнее вещество бромировалось, а бромпроизводное снова восстанавливалось, причем получилось основание, идентичное с рацемическим никотином



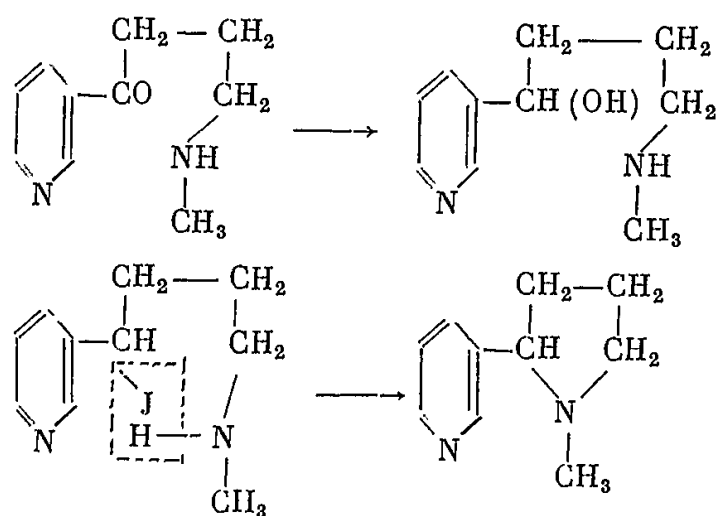
Этот последний смог быть расщеплен при помощи солей *d*-винной кислоты на обе оптически активные формы.

Новый синтез никотина был сделан Шпетом. Он конденсировал сначала эфир никотиновой кислоты с N-метилпирролидоном и нагревал полученный продукт с соляной кислотой, причем происходил разрыв пятичленного кольца с присоединением воды. Образовавшееся вещество, имеющее

COOH-группу, связанную с азотом, неустойчиво и тотчас же отщепляет CO₂

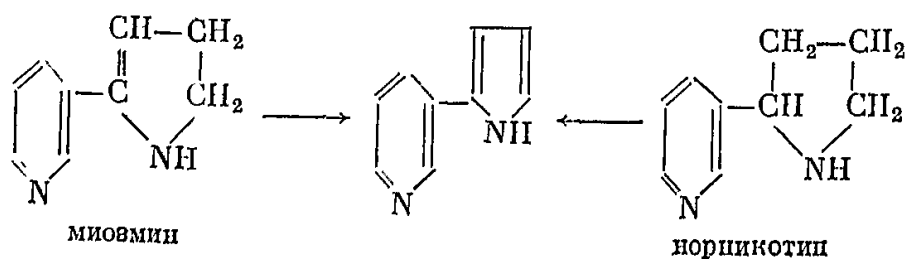


Полученный таким образом кетон восстанавливался во вторичный спирт, гидроксильная группа которого затем замещалась иодом. Иодированное основание легко отщепляет HI с водородом группы —NH—CH₃ с замыканием кольца и образованием никотина

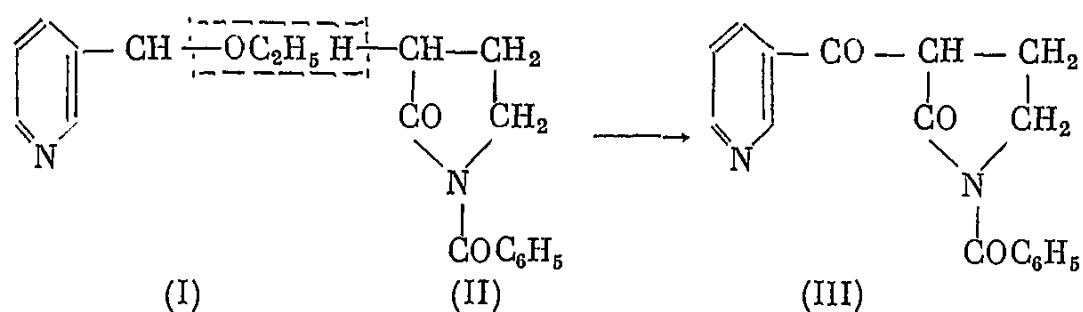


Строение миозмина. Так как состав миозмина C₉H₁₀N₂ соответствует частично дегидрированному норникотину, то опыты по установлению его структуры были направлены к тому, чтобы доказать существование связи между миозмином и норникотином.

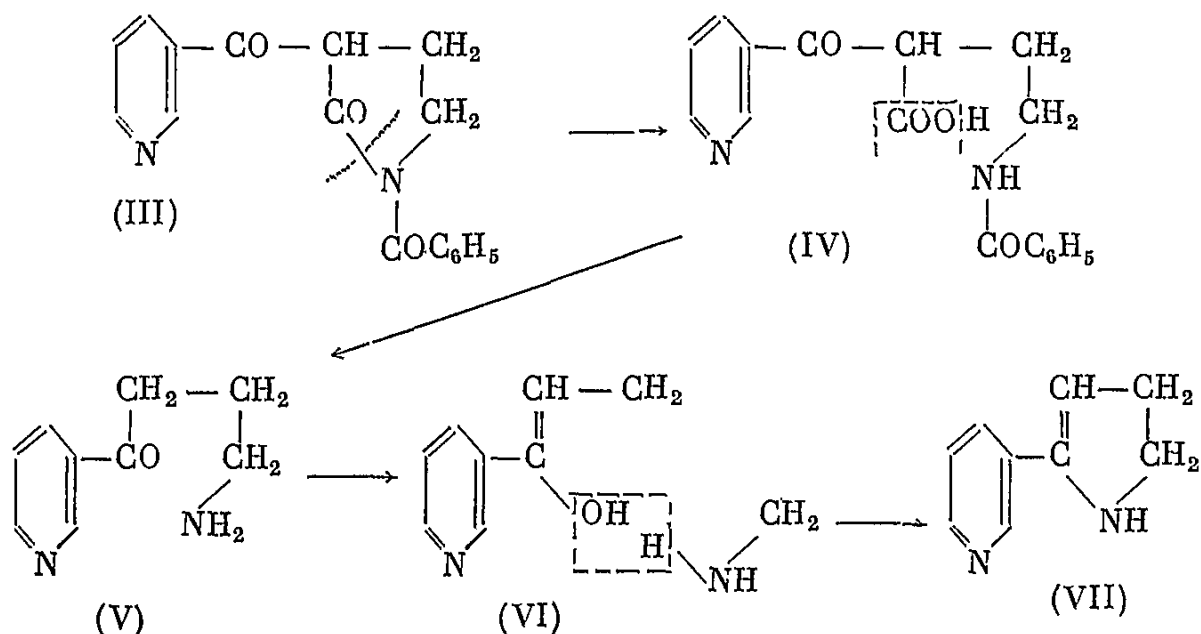
С этой целью миозмин был подвергнут каталитическому дегидрированию при помощи металлического Pd. При этом получилось кристаллическое вещество, темп. пл. 98—99°, идентичное с β-пиридил-α-пирролом, полученным тем же путем из норникотина. Принимая во внимание, что миозмин оптически неактивен, наиболее вероятной формулой его является следующая:



Синтез миозмина. Этот синтез [8] был проведен по схеме, аналогичной синтезу анабазина. Эфир никотиновой кислоты (I) конденсировался с N-бензоил- α -пирролидоном (II)



При нагревании полученного вещества (III) с HCl происходит разрыв лактамного кольца, а полученная β -кетокислота (IV) тотчас же теряет молекулу CO_2 . Одновременно происходит омыление N-бензоильевой группы, а образовавшийся аминокетон (V) [реагируя в энольной форме (VI)] циклизуется. Таким образом, в результате этой реакции сразу получается циклическое основание (VII), оказавшееся идентичным с миозмином



Среди многих производных никотина следует отметить «перацетин» — ацетил- α' -аминоникотин — лекарственный препарат, полученный Я. Л. Гольдфарбом [9]. Ацетил- α' -аминоникотин представляет собой бесцветные иголки, темп. пл. 106—107°. Легко растворим в воде, спирте, эфире и бензоле. Дает пикрат, темп. пл. 185,5—186,5°, и хлоргидрат.

Л и т е р а т у р а

1. L. Marion. *Canad. J. Res.*, B 17, 21 (1939); B 23, 165 (1945).
2. R. Manske, L. Marion, *Canad. J. Res.*, B 20, 87 (1942); B 22, 1, 137 (1944); B, 24, 57, 68 (1946).
3. А. А. Шмук, А. Бороздина. *Ж. прикл. хим.*, 12, 1584 (1939); 13, 776 (1940).
4. E. Späth, C. Hicks, E. Zajic. *Ber.*, 68, 1388 (1935); 69, 250, 251 (1936).
5. C. Hicks. *Australian. J. Exp. Biol. Med. Sci.*, 14, 39 (1936).
6. G. Gough, King. *J. Chem. Soc.*, 350 (1933).
7. E. Späth, Kuffner. *Ber.*, 68, 494 (1935).
8. E. Späth, A. Wensch, E. Zajic. *Ber.*, 69, 393 (1936).
9. Я. Л. Гольдфарб. *Изв. АН СССР*, 3, 543 (1936).

Фармакологические свойства

Н и к о т и н — является сильно ядовитым веществом. Поражает центральную и периферическую нервную систему. Особенно характерно его влияние на ганглии вегетативной нервной системы. В связи с этой особенностью никотин и родственные ему алкалоиды часто называются «ганглионарными ядами». При малых дозах никотина наступают возбуждение центральной нервной системы, усиление дыхания, повышение кровяного давления. При больших дозах происходит угнетение и паралич нервной системы, остановка дыхания с последующим прекращением сердечной деятельности. Ганглии вегетативной нервной системы сначала сильно возбуждаются, затем угнетаются и парализуются. Как лекарственное вещество никотин не применяется, но он является важным средством для физиологических и фармакологических экспериментов, особенно для изучения вегетативной нервной системы. Он применяется также в качестве инсектицида для борьбы с вредителями растений.

А ц е т и л - α' - а м и н о н и к о т и н — как малотоксичное вещество, относительно сильно и стойко возбуждающее дыхание, предложено под названием перапетин в качестве стимулятора дыхания для медицинской практики (Г. А. Медникян).

БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ЗАКЛЮЧАЮЩИЕ ДВА НЕКОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИПЕРИДИНОВЫХ КОЛЬЦА

1. ГРУППА АНАБАЗИНА

1. АНАБАЗИН $C_{10}H_{14}N_2$

А н а б а з и н был открыт А. П. Ореховым в 1929 г. [1] в среднеазиатском растении ежевнике безлистном — *Anabasis aphylla* L. (сем. маревых — *Chenopodiaceae*). Строение его установлено А. П. Ореховым и Г. П. Меньшиковым в 1931 г. [2, 3].

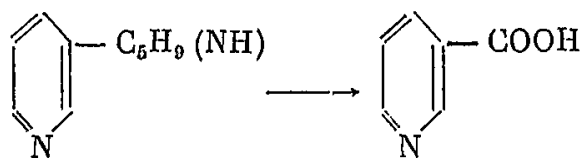
Физические свойства

Анабазин представляет собой бесцветное масло, темп. кип. 276° (760 мм), $104\text{--}105^\circ$ (2 мм), $d_{20} = 1,0455$, $n_D = 1,5430$, $[\alpha]_D = -82^\circ$. Легко растворим в воде и в обычных органических растворителях. Дает кристаллический дипикрат, темп. пл. $200\text{--}205^\circ$, дипикролонат, темп. пл. $235\text{--}237^\circ$, и флуоросиликат $C_{10}H_{14}N_2 \cdot H_2SiF_6 \cdot H_2O$, темп. пл. 239° (с разлож.) [6].

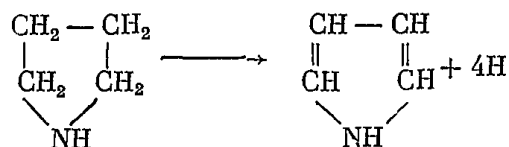
Химические свойства и строение

Анабазин $C_{10}H_{14}N_2$, являющийся изомером никотина, имеет, в отличие от последнего, вторично-третичный характер. Он дает нитрозамин и бензоильное производное, а при алкилировании ряд N-алкиланабазинов [6].

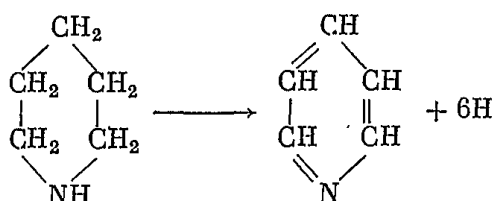
Первое указание на строение анабазина было получено при его окислении. При этом образовалась никотиновая (β -пиридинкарбоновая) кислота. Это показывает, что в анабазине имеется пиридиновый остаток и формула его может быть развернута в виде



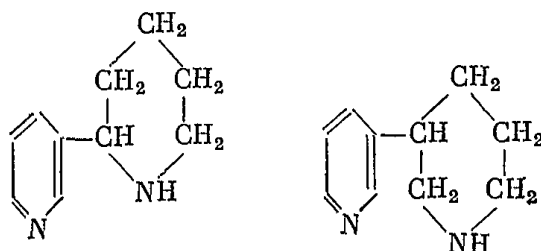
Установление строения остатка $C_5H_9(NH)$ было сделано на основании следующих соображений. По своему составу этот остаток может быть или открытой цепью, имеющей одну двойную связь, или же моноциклической группой. Так как анабазин имеет характер насыщенного вещества, то первая возможность отпадает. Циклическая группа может быть или пиперидиновым 6-членным кольцом, или же пирролидиновым (5-членным) с метильной группой. Если подвергнуть дегидрированию пирролидиновое соединение, то оно теряет 4 атома водорода с образованием пиррольного производного



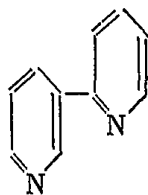
Пиперидиновые же производные теряют при дегидрировании 6 атомов водорода, давая пиридиновые производные



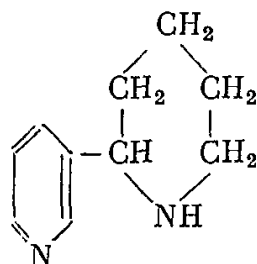
Таким образом, анабазин должен дать при дегидрировании, смотря по тому, включает ли он 5- или 6-членное кольцо, вещество $C_{10}H_{10}N_2$ или $C_{10}H_8N_2$. Эту разницу легко обнаружить путем элементарного анализа. При дегидрировании анабазина нагреванием его с уксуснокислым серебром (метод Тафеля) получилось слабо основное вещество, анализ которого точно соответствовал формуле $C_{10}H_8N_2$. Таким образом, при этом дегидрировании произошло отщепление 6 атомов водорода, откуда вытекает, что в анабазине имеется 6-членное пиперидиновое кольцо, связанное пиридиновым ядром. Таким образом, для анабазина мыслимы две формулы, отличающиеся между собой местом связи пиперидинового кольца с пиридиновым



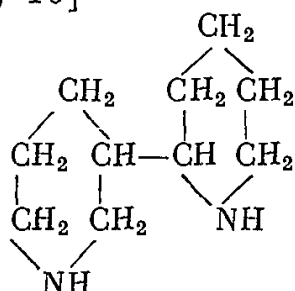
Выбор между этими формулами был сделан на том основании, что продукт дегидрирования анабазина оказался идентичным с полученным синтетически α,β -дипиридилем.



Отсюда сделан вывод, что анабазин имеет строение α -пиперидил- β -пиридина [2, 7, 8]

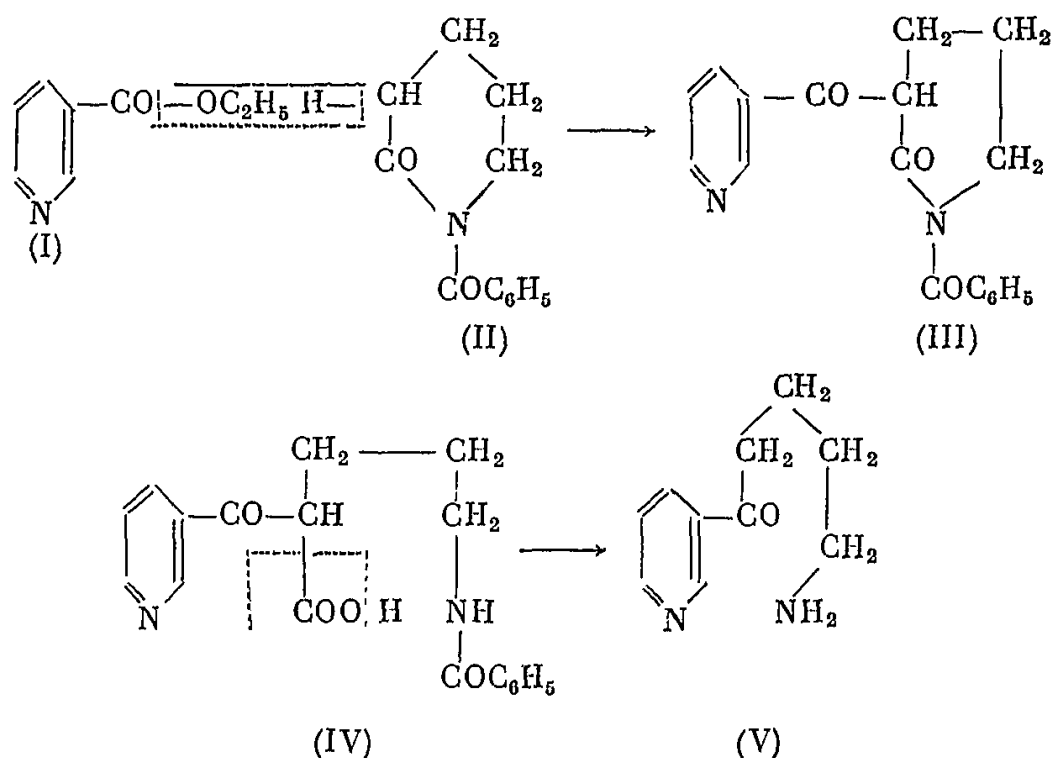


При каталитическом гидрировании анабазина получается оптически активный α,β -дипиперидил [9, 10]

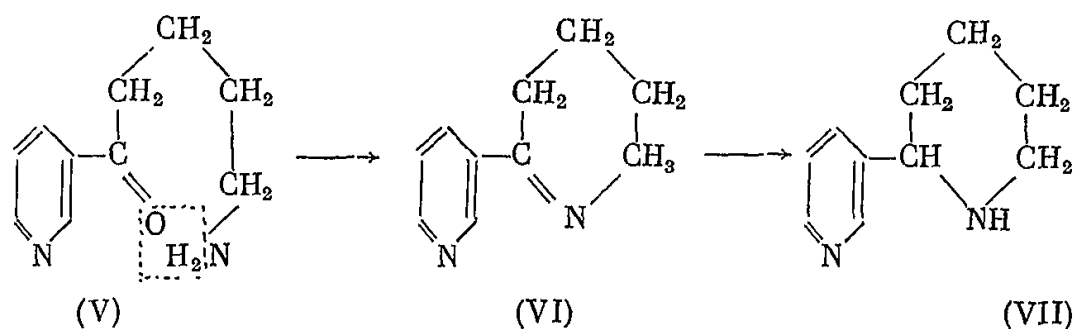


Синтез анабазина. Синтез рацемического анабазина был осуществлен в 1936 г. почти одновременно Э. Шпетом и Г. П. Меншиковым и А. А. Григоровичем.

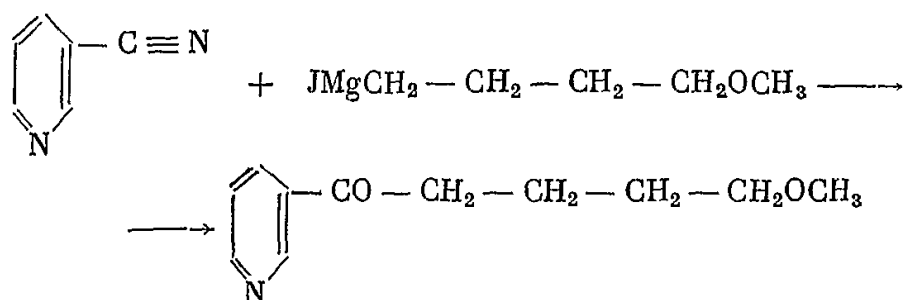
Синтез Шпета [11]. Этот синтез аналогичен синтезу никотина, реализованному тем же автором. Вещество (III), полученное при конденсации эфира никотиновой кислоты (I) с N-бензоильным производным α -пиперидона (II), было подвергнуто нагреванию с соляной кислотой. При этом происходит разрыв лактамного кольца, а образовавшаяся β -кетокислота теряет тотчас же молекулу CO_2 . Одновременно происходит омыление бензоильной группы ($\text{IV} \rightarrow \text{V}$)



Получившееся таким образом кетооснование неустойчиво и тотчас же циклизуется с образованием ненасыщенного основания (VI), названного анабазином. Последний при каталитическом гидрировании легко присоединяет два атома водорода и дает вещество (VII), идентичное с *d, l*-анабазином

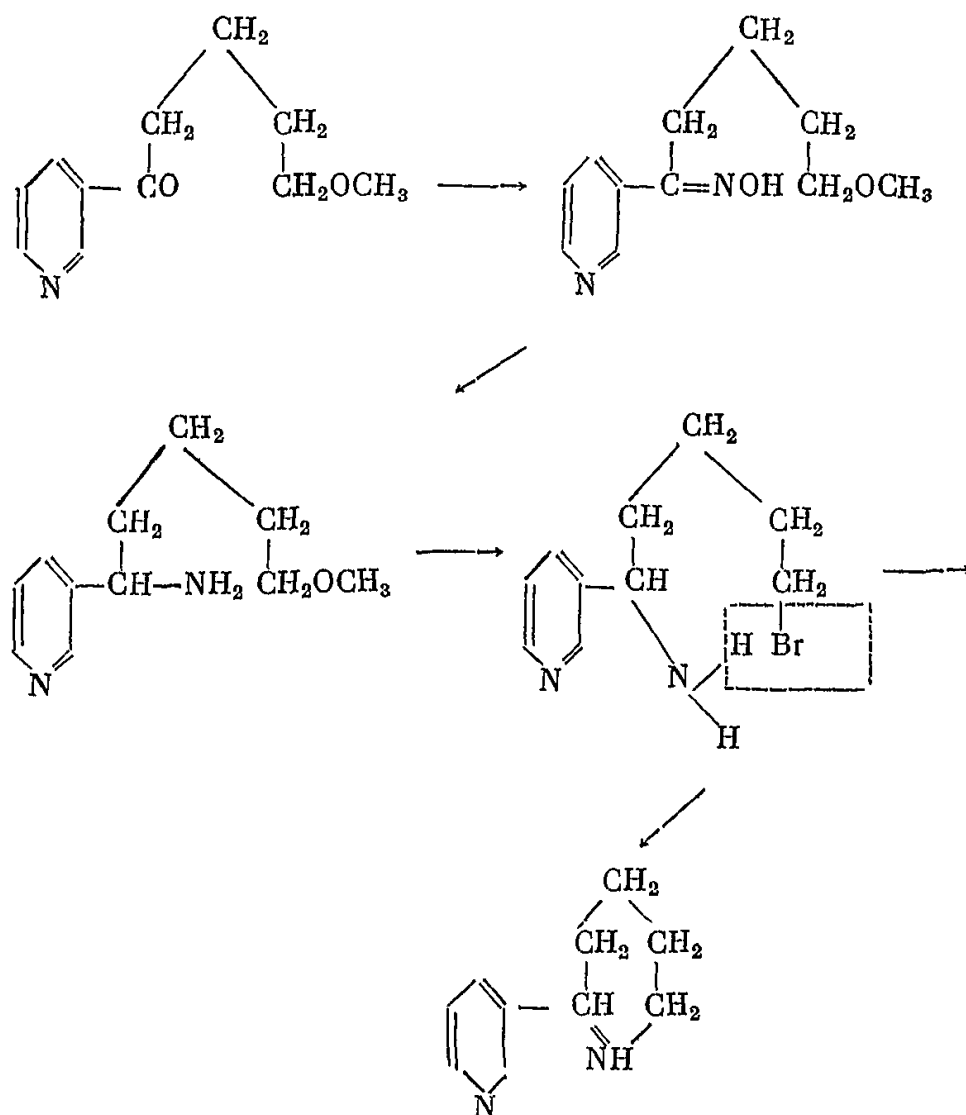


Синтез Г. П. Меньшикова и А. А. Григоровича [12]. Исходным веществом был β -цианпиридин, который конденсировался с магниорганическим соединением из подметоксибутана



Полученный таким образом кетон превращается в оксим; последний восстанавливается в соответствующий амин, при нагревании которого с HBr происходит замена метоксильной группы на бром и одновременно циклизация с образованием пиперидинового кольца.

Полученное основание идентично с *d,l*-анабазинном



Расщепление рацемического анабазина на оптически активные формы удалось провести путем кристаллизации солей с оптически активной динитро-дифеновой кислотой [5].

Из многочисленных производных анабазина, полученных советскими исследователями [13—18], можно указать на метиланабазин [18], обладающий ценным фармакологическим действием.

N-Метиланабазин $C_{11}H_{16}N_2$ — получен метилированием *l*-анабазина формальдегидом и муравьиной кислотой, а также при действии на анабазин магнийметилиодида.

N-Метиланабазин — бесцветное масло, темп. кип. 127—128° (12 мм), $[\alpha]_D = -85,1^\circ$. Дает дипикрат, темп. пл. 237—238° (с разлож.), и дипикрилонат, темп. пл. 234—236°.

Л и т е р а т у р а

1. А. П. Орехов. С. г., 189, 945 (1929).
2. А. П. Орехов. Г. П. Меньшиков. Ber., 64, 266 (1931); 65, 232 (1932).
3. А. П. Орехов. Ber., 67, 1606 (1934).
4. С. С. Норкина, Т. Наркузиев, А. П. Орехов. Журн. общ. химии, 7, 951 (1937).
5. E. Späth, F. Keszler. Ber., 70, 70 (1937).
6. А. Г. Соколов и сопр. Труды Н.-иссл. ин-та инсектофунгисидов, 2, № 135, 25, 37, 51 (1939).
7. C. Smith. J. Am. Chem. Soc., 53, 277 (1931); 54, 397 (1932); 57, 956 (1935).
8. M. Ehrenstein. Arch. Pharm., 269, 627 (1931).
9. А. П. Орехов, Д. Бродский. Ber., 66, 466 (1933).
10. A. Wenusch, R. Schöller. Ber., 67, 1344 (1934).
11. E. Späth, L. Mamoli. Ber., 69, 1082 (1936).
12. Г. П. Меньшиков, А. Григорович. Ber., 69, 496 (1936).
13. Г. П. Меньшиков, А. Григорович, А. П. Орехов. Ber., 67, 289, 1398 (1934).
14. М. М. Кацнельсон, М. И. Кабачник. Ber., 68, 1247 (1935).
15. М. И. Кабачник, М. М. Кацнельсон. Ber., 68, 399 (1935).
16. М. И. Кабачник, А. И. Зитцер. Журн. общ. химии, 10, 1007 (1940).
17. А. С. Садыков, Н. Ашрапова. Журн. общ. химии, 17, 1212 (1947).
18. А. П. Орехов, С. С. Норкина. Ber., 65, 724, 1126 (1932).

Фармакологические свойства

Анабазин — по действию на организм подобен никотину (К. Д. Саргин). Он также относится к группе «ганглиопарных ядов». В малых дозах возбуждает центральную нервную систему, усиливает дыхание, повышает кровяное давление, возбуждает ганглии вегетативной нервной системы. В больших дозах оказывает угнетающее и парализующее действие. Он легко всасывается через неповрежденную кожу и при попадании на нее может вызвать отравление. В медицинской практике не применяется. Используется как инсектицидное средство. По действию на насекомых он активнее никотина. Применяется также для лечения вшивости и стригущего лишая у животных.

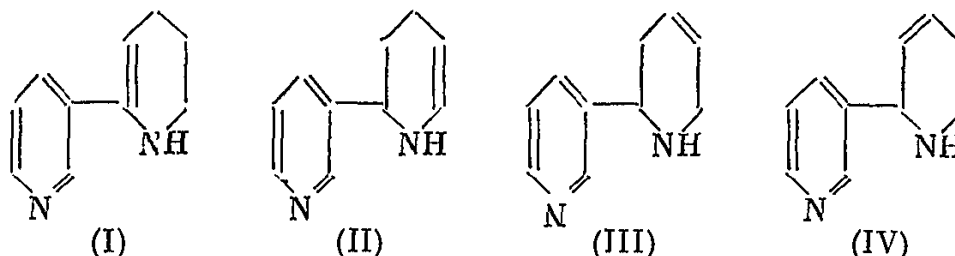
N-Метиланабазин — менее активен и менее токсичен, чем анабазин. Предложен как стимулятор дыхания взамен лобелина (Ю. И. Сырнева, П. П. Саксонов).

2. АНАТАБИН $C_{10}H_{12}N_2$

Анатабин $C_{10}H_{12}N_2$ был выделен из низки кипящей фракции никотина сырца [1]. Он представляет собой бесцветное масло, темп. кип. 145—146° (10 мм), $[\alpha]_D = -177,8^\circ$ (без растворителя). Анатабин дает дипикрат, темп. пл. 191—192°, дипикрилонат, темп. пл. 234—235°.

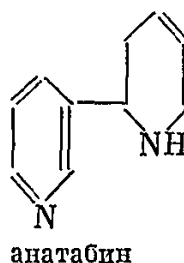
Химические свойства и строение

А н а т а б и н — вторично-третичное основание. При бензоилировании дает N-бензоиланатабин, темп. кип. $160\text{--}170^\circ$ (0,01 мм). При дегидрировании он переходит в 3',2-дипиридил; при гидрировании частично образует анабазин. Отсюда следует, что анатабин есть 3'-пиридил-2-тетрагидропиридин, для которого теоретически возможны 4 формулы:



Формула (I), не имеющая асимметрического атома углерода, исключается, так как анатабин оптически активен. Формула (II) также отпадает, так как двойная связь не может быть в α , β -положении к атому азота. Бензоиланатабин не присоединяет в водных растворах молекулы воды и при этом не раскрывается тетрагидропиридиновое кольцо (реакция Липпа — Видмана).

Остается, таким образом, выбор между формулами (III) и (IV). Окисление бензоиланатабина показало, что наряду с бензойной и никотиновой кислотами образуется гиппуровая кислота $\text{C}_6\text{H}_5\text{CONH}\cdot\text{CH}_2\text{COOH}$. Образование гиппуровой кислоты является прямым доказательством того, что строение анатабина может быть выражено только третьей формулой



N-М е т и л а н а т а б и н $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2$ — был выделен в малом количестве из сильно основных фракций сырца никотина. N-Метиланатабин представляет собой масло, темп. кип. 120° (1 мм), $[\alpha]_D = -171,4^\circ$ (CH_3OH). Дает дикрат, темп. пл. $207\text{--}208^\circ$. Получается при метилировании l-анатабина формальдегидом и муравьиной кислотой.

Л и т е р а т у р а

1: E. Späth, F. Keszler. Ber., 70, 239, 704, 2450 (1937).

3. АММОДЕНДРИН И ИЗОАММОДЕНДРИН $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ON}_2$

А м м о д е н д р и н был выделен А. П. Ореховым и Н. Ф. Прокурпиной [1, 2] в 1935 г. из листьев среднеазиатского растения песчаной акации *Ammodendron Conollyi* Vge (сем. бобовых — *Leguminosae*), встречающегося в песчаной пустыне Кара-Кум (Туркменистан). Наряду с аммодендрином, это растение содержит также пахикарпин $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2$ (см. стр. 186); относительное количество обоих алкалоидов сильно колеблется в зависимости от времени сбора растений.

В 1949 г. из листьев того же растения Н. Ф. Проскурниной и В. М. Мерлис [3] было выделено еще 3 алкалоида: изоаммодендрин, анагирин $C_{15}H_{20}ON_2$ (см. стр. 172) и коноллин $C_{13}H_{20}ON_2$ [3].

Физические свойства

Аммодендрин — кристаллизуется из влажного эфира с молекулой воды в крупных призмах, темп. пл. $73-74^\circ$. Безводное основание, плавится не резко около $50-60^\circ$. Оптически неактивен. Легко растворим в спирте и хлороформе, трудно в воде, эфире и петролейном эфире. Перегоняется в вакууме без разложения.

Изоаммодендрин — кристаллизуется из сухого петролейного эфира, плавится не резко около $43-46^\circ$. Оптически активен; $[\alpha]_D = +15,9^\circ$ (C_2H_5OH). Перегоняется в вакууме без разложения. Легко растворим в спирте, ацетоне, бензоле и хлороформе, довольно хорошо растворим в воде, трудно в эфире и еще труднее в петролейном эфире. Дает кристаллические соли: хлоргидрат, темп. пл. $192-193^\circ$, иодгидрат, темп. пл. $218-219^\circ$, и перхлорат, темп. пл. $202-203^\circ$. Все соли изоаммодендрина вращают влево, температуры плавления его солей близки к температурам плавления солей аммодендрина и при определении смешанных проб не дают понижения температуры плавления.

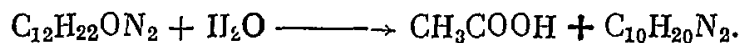
Коноллин $C_{13}H_{20}ON_2$ — кристаллизуется из спирта, темп. пл. $192,5-193,5^\circ$. Наиболее характерной его солью является перхлорат, трудно растворимый в воде, темп. пл. $197-198^\circ$. Коноллин оптически неактивен, имеет ненасыщенный характер.

Химические свойства и строение

Аммодендрин $C_{12}H_{20}ON_2$ является монокислотным вторичным основанием, так как он дает N-метильное и N-бензоильное производные. Второй атом азота и кислород имеют индифферентный характер и находятся в виде группы $>N-CO-$.

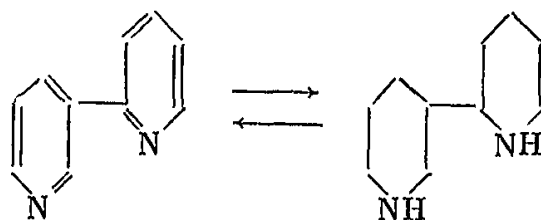
Аммодендрин — ненасыщенное соединение и легко присоединяет 2 атома водорода, давая дигидроаммодендрин $C_{12}H_{22}ON_2$.

При нагревании последнего со щелочами или кислотами происходит отщепление молекулы уксусной кислоты с образованием двувторичного основания $C_{10}H_{20}N_2$



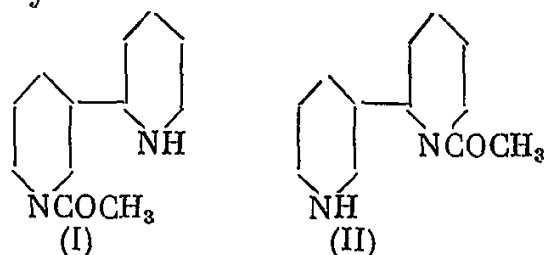
Дигидроаммодендрин является, следовательно, N-ацетильным производным этого основания.

При дегидрировании основания $C_{10}H_{20}N_2$ по методу Тафеля (нагреванием с уксуснокислым серебром) происходит отщепление 12 атомов водорода с образованием основания $C_{10}H_8N_2$, оказавшегося идентичным с α, β -дипиридилем. Отсюда следует, что гидрированное основание $C_{10}H_{20}N_2$ является σ, β -дипиперидилом. Сравнение свойств этого вещества со свойствами синтетического α, β -дипиперидила доказывает их полную идентичность.

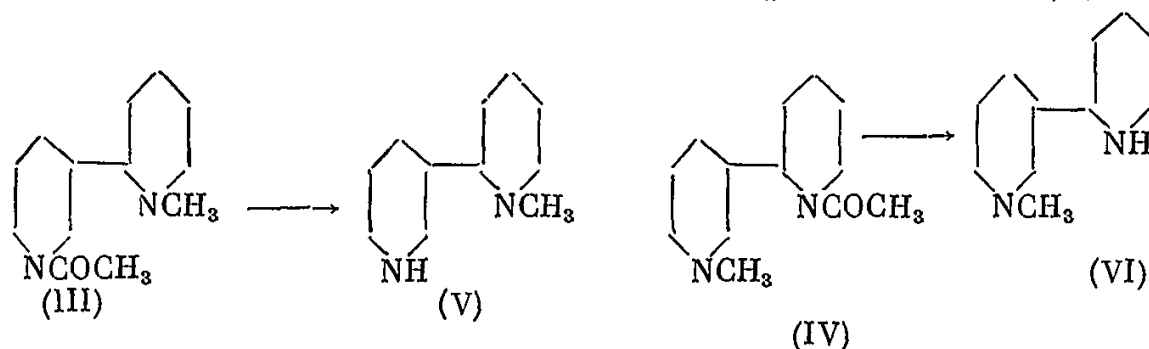


Дигидроаммодендрин является, следовательно, N-моноацетильным производным α, β -дипиперидила, и его строение выражается одной из

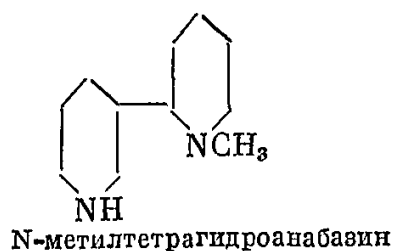
указанных ниже формул



Для установления положения ацетильной группы аммодендрин метилировался и полученный N-метиламмодендрин гидрировался по месту двойной связи. Образовавшийся N-метилдигидроаммодендрин (III) или (IV) после омыления переходит в N-метилдипиридил строения (V) или (VI)



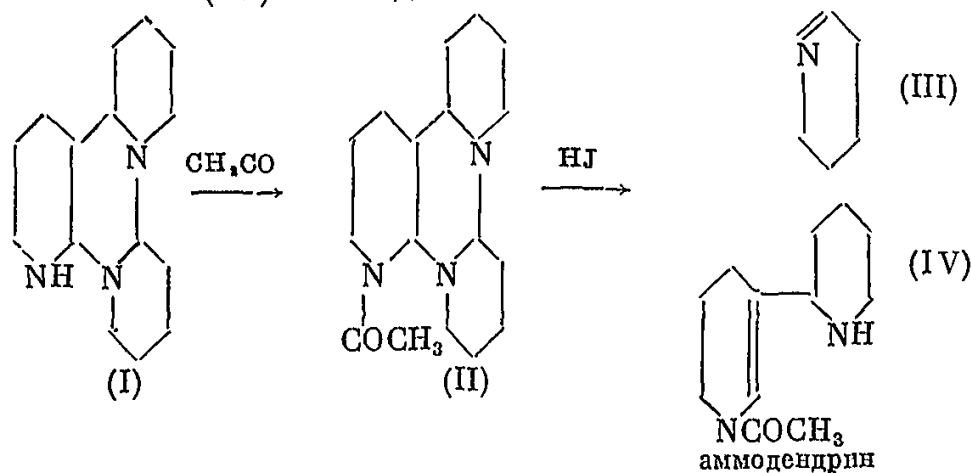
Сравнение солей N-метилдипиридила, полученного из аммодендрина и из N-метилтетрагидроанабазина, показало их полную идентичность. Это позволило установить положение метильной группы в N-метилдигидроаммодендрине, так как в N-метилтетрагидроанабазине оно является вполне определенным



Отсюда следует, что метильная группа N-метилдигидроаммодендрина должна стоять в α -замещенном, а ацетильная группа в β -замещенном кольце [формула (III)]. Строение дигидроаммодендрина, следовательно, выражается формулой (I) [4, 5].

Аммодендрин имеет, как мы уже указывали, одну двойную связь, положение которой в недавнее время было установлено синтезом [6].

Синтез аммодендрина. Ацетилированием изотрипериидина (I) при помощи кетена получается моноацетильное производное (II), разлагающееся подистоводородной кислотой в смесь Δ' -пипериидина (III) и моноацетилтетрагидроанабазина (IV). Последний оказался идентичным аммодендрином



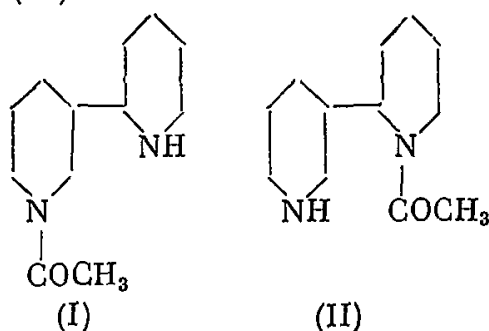
Строение изоаммодендрина. Изоаммодендрин, подобно аммодендрину, является монокислотным вторичным ненасыщенным основанием; дает N-метильное и N-бензоильное производные.

Второй атом азота и атом кислорода имеют индифферентный характер и находятся в молекуле алкалоида в виде $>N-CO$ -группы.

При нагревании со щелочью отщепляется одна молекула уксусной кислоты. Поэтому формула изоаммодендрина может быть развернута в $C_{10}H_{17}N(NCOCH_3)$.

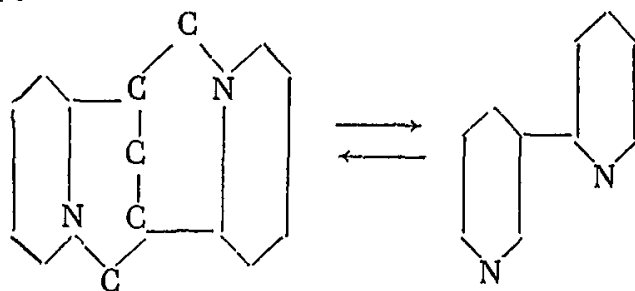
Изоаммодендрин имеет ненасыщенный характер, легко присоединяет 2 атома водорода, образуя жидкий дигидроизоаммодендрин, не дающий кристаллических солей. При омылении дигидроизоаммодендрина нагреванием со щелочью отщепляется молекула уксусной кислоты и образуется основание $C_{10}H_{20}N_2$, $[\alpha]_D = +5,1^\circ$. Это основание даст дихлоргидрат в виде блестящих игл, не плавящихся при 103° , и бензоильное производное. По всем свойствам это основание оказалось очень близким к l, σ, β' -дипиридилу и отличается от него только знаком вращения. Для установления природы кольцевой системы этого вещества оно дегидрировалось нагреванием с уксуснокислым серебром. Полученное при этом основание было идентично с синтетическим σ, β -дипиридилем. Отсюда следует, что в основе изоаммодендрина лежит тот же скелет σ, β -дипиридила, как и в основе аммодендрина.

Строение дигидроизоаммодендрина выражается, таким образом, одной из двух формул (I) и (II):



Возможно, что изоаммодендрин является оптически активной формой аммодендрина, так как при окислении обоих оснований получается одна и та же кислота [3].

Далее, в *Ammodendron Conollyi* вместе с аммодендрином находится и пахикарпин, построенный по совершенно другому типу. Ввиду того, что относительное количество обоих алкалоидов сильно меняется во время периода вегетации, в растении, вероятно, происходит переход одного структурного типа в другой



(см. стр. 195).

Л и т е р а т у р а

1. А. П. Орехов, Н. Ф. Проскурнина. *Вестн.*, 68, 1807 (1935).
2. А. П. Орехов. *Изв. АН СССР*, 951 (1936).
3. Н. Ф. Проскурнина, В. М. Мерлис. *Журн. общ. химии*, 19, 1396 (1949)

4. Н. Ф. Проскурнина, А. П. Орехов. Журн. общ. химии, 7, 1999 (1937).
5. А. П. Орехов, Н. Ф. Проскурнина. Журн. общ. химии, 8, 308 (1938).
6. C. Schorl, F. Braun. Naturwiss., 36, 377 (1949).

Фармакологические свойства

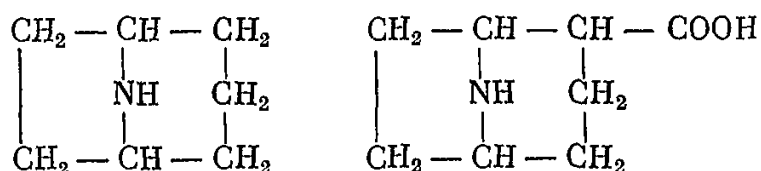
Аммодендрин отличается от анабазина меньшей токсичностью и мало выраженным влиянием на вегетативные ганглии. У позвоночных вызывает сначала возбуждение, затем угнетение центральной нервной системы. Возбуждает дыхание (С. Н. Асратян, В. Н. Коваленко, А. И. Кузнецов, П. П. Саксонов).

БИЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОИЗВОДНЫЕ, ЗАКЛЮЧАЮЩИЕ КОНДЕНСИРОВАННЫЕ ПИРРОЛИДИНОВОЕ И ПИПЕРИДИНОВОЕ КОЛЬЦА

1. ГРУППА ПРОИЗВОДНЫХ ТРОПАНА

Эта группа охватывает ряд алкалоидов, чаще всего встречающихся в растениях сем. пасленовых, эритроксилоновых — *Solanaceae* и *Erythroxylaceae* — и являющихся очень важными лекарственными веществами. Важнейшие из них: атропин (мидриатическое средство) и кокаин (местно обезболивающее).

С химической точки зрения эти алкалоиды характеризуются наличием бициклической системы, заключающей конденсированные пиперидиновое и пирролидиновое кольца. Группа кокаина характеризуется еще наличием карбоксильной группы, связанной с этим ядром



Строение большинства этих алкалоидов полностью выяснено, а некоторые из них получены и синтетически.

1. АТРОПИН И ГИОСЦИАМИН $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$

Атропин был почти одновременно выделен из корня белладонны — *Atropa belladonna* L. Мейном, с одной, и Гейгером и Гессе, с другой стороны, в 1833 г.

Гиосциамин был впервые выделен из белены — *Hyoscyamus niger* L. Гейгером и Гессе в 1833 г. Он является главным алкалоидом растений сем. *Solanaceae* и преобладает как по количеству, так и по распространенности. Он был найден в разных видах *Hyoscyamus*, *Datura* (*D. arborea* L., *D. stramonium* L., *D. fastuosa* L., *D. metel* L., *D. meteloides* DC, *D. quercifolia* H.), а также в разных видах *Scopolia*, *Mandragora* и *Duboisia*.

Физические свойства

Атропин $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$ — кристаллизуется из спирта и хлороформа в призмах, темп. пл. 115—116°. В обычных органических растворителях растворим легко; труднее в эфире и бензоле; трудно растворим в холодной воде. Оптически неактивен. Дает кристаллические соли, например сульфат, темп. пл. 195—196°.

Гиосциамин $C_{17}H_{23}O_3N$ — кристаллизуется из спирта в иглах, темп. пл. $109,5^\circ$; довольно трудно растворим в бензоле и эфире. Растворимость в воде несколько больше растворимости атропина; $[\alpha]_D = -22^\circ$ (в 50 %-ном спирте).

В медицине обычно применяется бромгидрат гиосциамина, темп. пл. $163-164^\circ$.

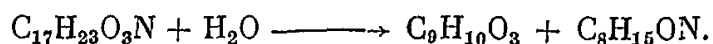
Химические свойства и строение

Гиосциамин и атропин являются стереоизомерами, причем атропин оптически неактивен, а гиосциамин вращает плоскость поляризации влево. При действии небольшого количества щелочи на спиртовой раствор гиосциамин или же при нагревании его до 110° гиосциамин переходит в атропин. Последний может быть обратно разложен на право- и левовращающую форму, из которых *l*-форма идентична с природным гиосциамином. Таким образом, атропин есть не что иное, как рацемический гиосциамин. Возможно, что в растениях находится только гиосциамин, а атропин, который из них получается, образуется в процессе экстракции. Ввиду того, что во всех фармакопеех принят неактивный атропин, в производстве гиосциамин, выделяемый из растения, умышленно подвергают рацемизации, нагревая его для этого с небольшим количеством щелочи. По своим реакциям оба алкалоида ничем не отличаются один от другого.

При действии кислот атропин $C_{17}H_{23}O_3N$ отщепляет молекулу воды и дает апоатропин $C_{17}H_{21}O_2N$ (который был выделен, как таковой, из некоторых растений сем. *Solanaceae*). Легкость, с которой атропин теряет молекулу воды, указывает на наличие в нем гидроксильной группы.

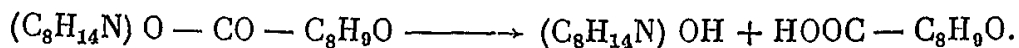
Атропин является третичным основанием и содержит группу NCH_3 .

Наиболее интересные указания на строение атропина были получены при изучении его гидролитического распада. Атропин при гидролизе [нагревание с KOH или $Ba(OH)_2$] распадается на безазотистую троповую кислоту $C_9H_{10}O_3$ и азотсодержащее вещество $C_8H_{15}ON$, названное тропином



При гидролизе оптически активного гиосциамин образуются те же самые продукты. Если же вести этот гидролиз более осторожно, а именно нагреванием с водой без добавления щелочи, то получаются, правда, те же продукты (тропин и троповая кислота), но троповая кислота, получаемая в этом случае, является оптически активной.

Эта реакция показывает, что оба алкалоида являются сложными эфирами карбоновой кислоты (троповой) и аминок спирта (тропина)

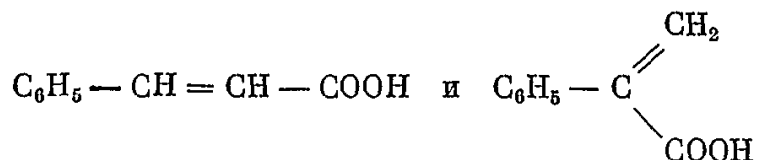


Так как из оптически неактивного атропина и из левовращающего гиосциамин получается один и тот же неактивный тропин, то становится ясным, что изомерия этих двух веществ обуславливается различием их кислотного компонента; в атропине аминок спирт тропин этерифицирован неактивной (рацемической) троповой кислотой, тогда как в гиосциамине тот же тропин этерифицирован левовращающей кислотой.

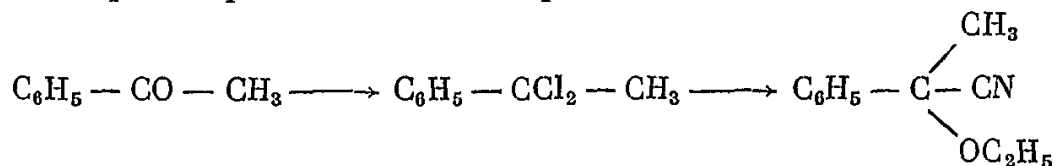
Вопрос о строении атропина и гиосциамин сводится, таким образом, к установлению структуры тропина, с одной стороны, и троповой кислоты, — с другой.

Из этих «осколков» можно путем частичного синтеза обратно получить исходный алкалоид. Так, например, при упаривании раствора смеси тропина и троповой кислоты образуется атропин.

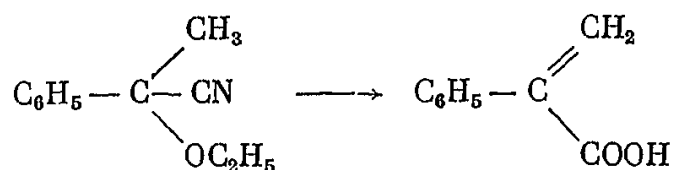
Строение атроповой и троповой кислот. Атроповая кислота $C_9H_8O_2$ кристаллизуется в табличках, темп. пл. $106,5^\circ$. Она является ненасыщенной одноосновной кислотой, которая способна присоединять бром и т. д. При окислении хромовой кислотой она дает бензойную кислоту. При сплавлении со щелочью распадается на фенилуксусную и муравьиную кислоты. По своему составу она является изомером коричной кислоты. Для этих двух кислот возможны только две формулы



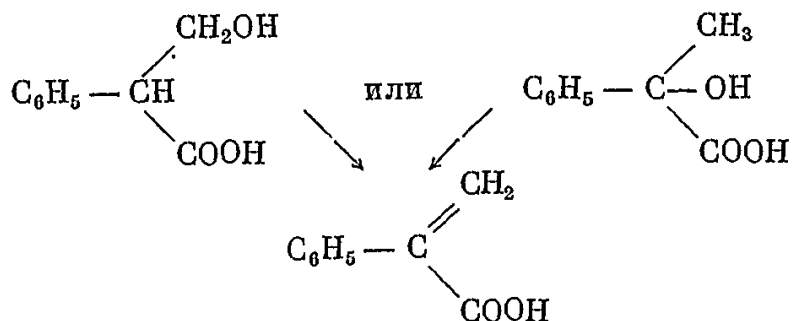
Так как первая формула соответствует коричной кислоте, то для атроповой кислоты остается только вторая формула, которая подтверждается ее синтезом, сделанным Ладенбургом и Рюгхеймером в 1880 г. Из ацетофенона действием PCl_5 получается дихлорид, который при действии KCN в спиртовом растворе дает этоксинитрил



При нагревании последнего с HCl происходит омыление нитрильной группы и отщепление спирта с образованием атроповой кислоты

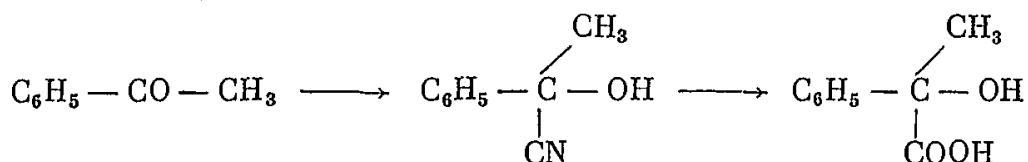


Троповая кислота $C_9H_{10}O_3$. Троповая кислота кристаллизуется в призмах, темп. пл. $117-118^\circ$. Троповая кислота является насыщенным веществом и содержит спиртовую гидроксильную группу. При действии водоотнимающих веществ она переходит в атроповую кислоту. Принимая во внимание строение последней, легко видеть, что троповой кислоте может соответствовать только одна из указанных ниже формул

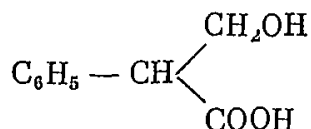


Уже в 1879 г. была получена кислота, изомерная с троповой, получившая название атролактиновой. Она образуется путем присоединения HBr к атроповой кислоте и омыления полученной бромированной кислоты раствором соды. Атролактиновая кислота является кристаллическим веществом, темп. пл. 94° ; при действии водоотнимающих веществ она переходит обратно в атроповую кислоту. Так как атролактиновая кислота должна иметь одно из указанных выше строений, то определением ее структуры устанавливается и структура троповой кислоты. Строение атролактиновой кислоты было доказано путем синтеза: присоединением HCN к ацетофенону получается циангидрин, который при омылении дает атролакти-

новую кислоту; это доказывает, что ОН-группа должна стоять при первом углероде боковой цепи

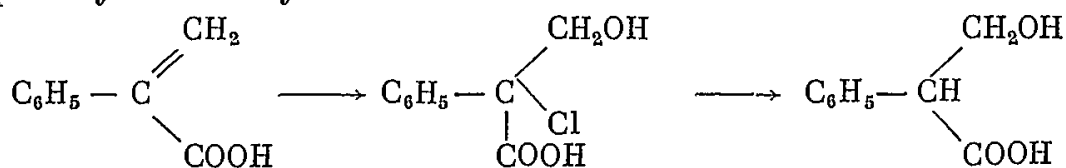


Для троповой кислоты остается, таким образом, только строение

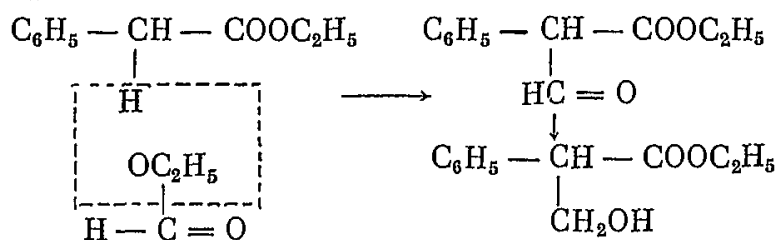


Это строение было подтверждено путем нескольких синтезов.

1. Из атроповой кислоты присоединением HClO получается хлортроповая кислота, которая при восстановлении замещает хлор на водород и дает троповую кислоту



2. При конденсации фенилуксусного эфира с эфиром муравьиной кислоты получается формилфенилуксусный эфир, который при восстановлении легко дает эфир троповой кислоты



В формуле троповой кислоты имеется один асимметрический углерод. Путем кристаллизации ее хининовой соли можно расщепить ее на правую и левую формы, имеющие темп. пл. $127-128^\circ$ и $[\alpha]_D = \pm 81^\circ$. Левая троповая кислота оказалась идентичной с той кислотой, которая получается при осторожном гидролизе *l*-гиосциамина.

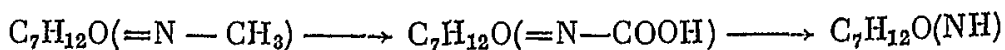
Строение тропина. Строение тропина было установлено благодаря работам Ладенбурга, Мерлинга и Вильштеттера.

Тропин $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ON}$, являющийся третичным основанием, кристаллизуется в бесцветных табличках, темп. пл. 63° ; темп. кип. 233° . Легко растворим в воде, спирте и эфире. Оптически неактивен.

При нагревании с раствором амилата натрия тропин переходит в стереоизомерный псевдотропин. Кислород, имеющийся в молекуле тропина, находится в виде спиртовой гидроксильной группы. При действии органических кислот образуются соответствующие сложные эфиры, получившие общее название тропеинов.

Кроме того, тропин содержит *N*-метильную группу. При гофманском распаде тропина получают во второй стадии триметиламин и безазотистые вещества: тропилиден C_7H_8 (темп. кип. 117°) и тропилен $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}$ (темп. кип. $186-188^\circ$), что указывает на то, что азот тропина стоит в кольце.

При окислении тропина $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ON}$ перманганатом получается так называемый тропигенин, или нортропин, $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{ON}$, образующийся путем отщепления CH_3 -группы от азота

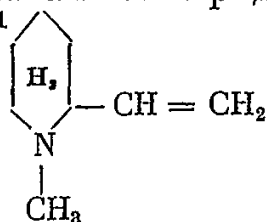


Тропигенин является вторичным основанием, соответствующим тропину, и при метилировании обратно переходит в последний.

При нагревании с HCl или HJ при 150—180° тропин теряет молекулу воды и дает бескислородное основание тропидин $C_8H_{15}ON \rightarrow H_2O + C_8H_{13}N$.

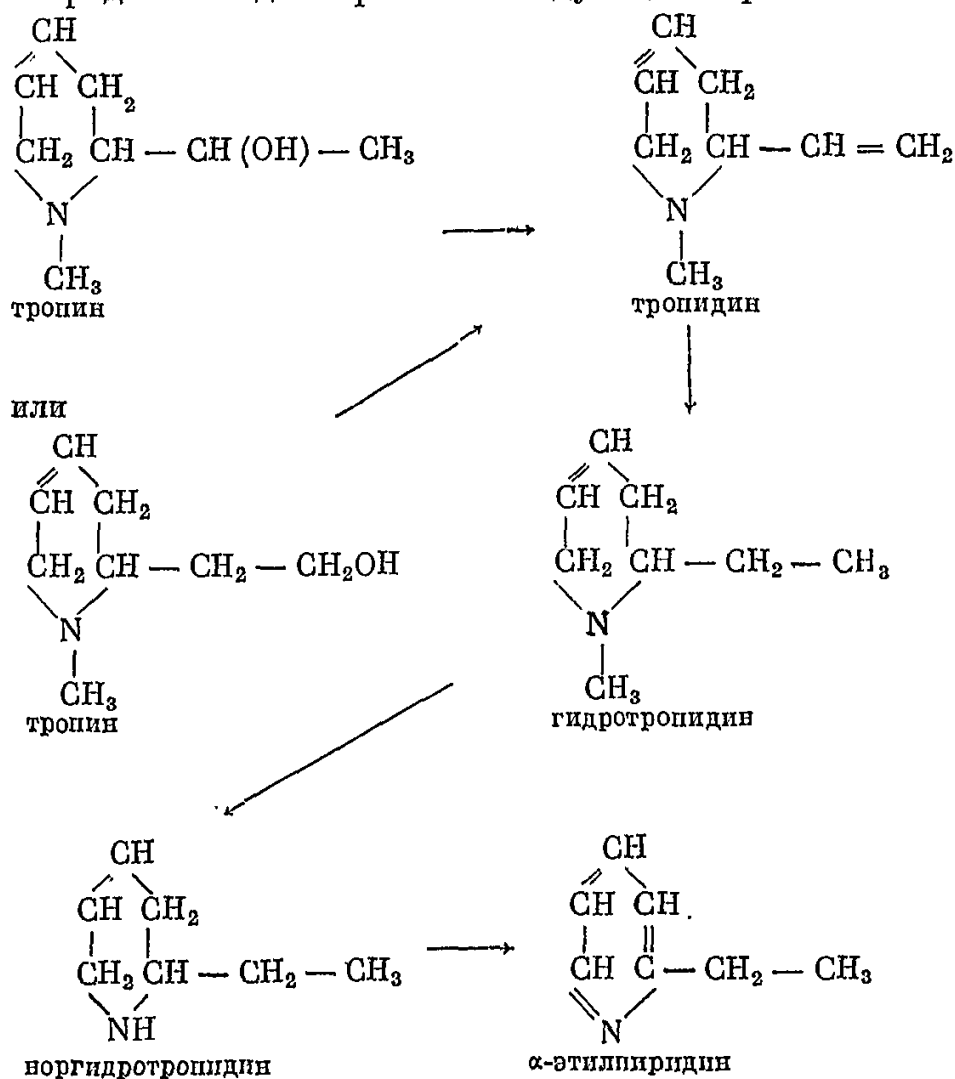
Тропидин (темп. кип. 162—163°) является сильным третичным основанием ненасыщенного характера, присоединяющим Br, HBr, HClO и т. д. Таким образом, тропидин должен заключать двойную связь, и его образование происходит путем перехода группы $—CH_2—CH(OH)—$ в $—CH=CH—$.

При гофманском распаде тропидин дает тот же самый тропилиден C_7H_8 , как и тропин. При энергичном действии брома на тропидин Ладенбург получил бром- и дибромметилпиридин. Отсюда он заключил, что тропин и тропидин являются веществами пиперидинового ряда, и дал для тропидина развернутую формулу¹



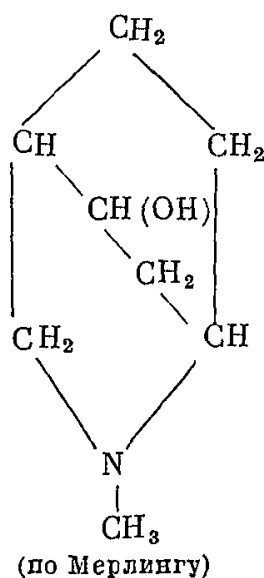
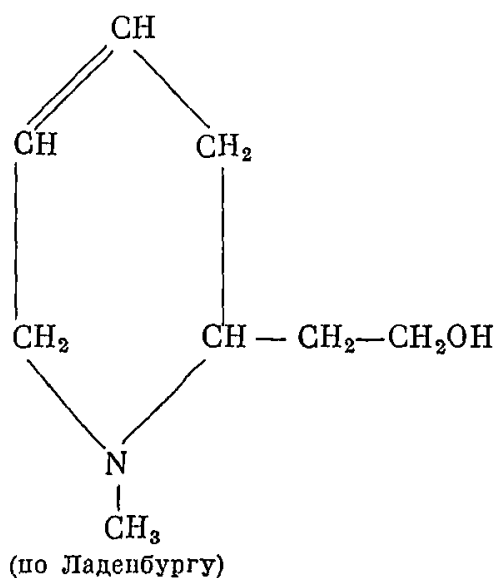
Этот тропидин может быть восстановлен в гидротропидин $C_8H_{15}N$. Хлоргидрат последнего при перегонке отщепляет хлористый метил и дает норгидротропидин, деметилированный у азота (темп. пл. 60°, темп. кип. 161°).

При перегонке хлоргидрата этого последнего основания с цинковой пылью получается α -этилпиридин. Это указывает, что боковая цепь во всех этих веществах находится в α -положении. На основании этих данных Ладенбург предложил для тропина следующее строение:

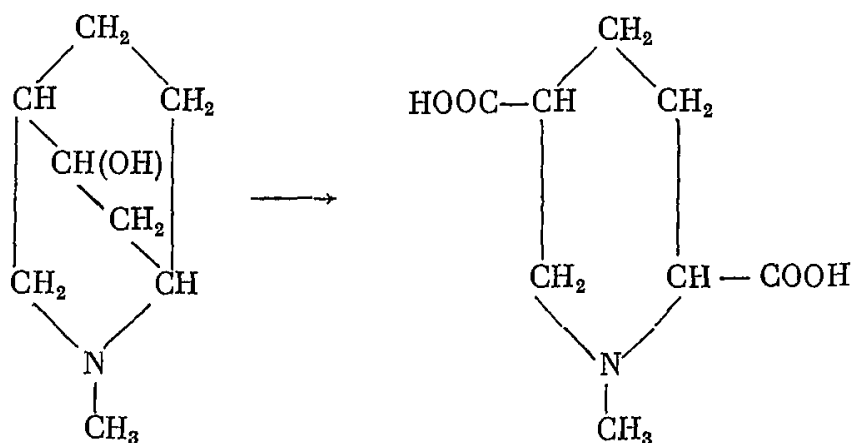


¹ Три водорода, стоящих внутри кольца, указывают, что их положение, т. е., другими словами, расположение двойной связи в кольце, остается неопределенным.

Указанная формула противоречит, однако, тем результатам, которые были получены Мерлингом при изучении окисления тропина. При этом образовалась двуосновная тропиновая кислота $C_8H_{13}O_4N$, содержащая то же самое количество углеродных атомов, как и исходный тропин. Эта кислота (темп. пл. 248°) оптически неактивна и содержит группу $>NCH_3$. Образование такой кислоты из тропина, имеющего, по формуле Ладенбурга, только одну боковую цепь, было совершенно непонятно. Поэтому Мерлинг изменил ладенбурговскую формулу, допустив, что боковая цепь образует «мостик» внутри пиперидинового кольца



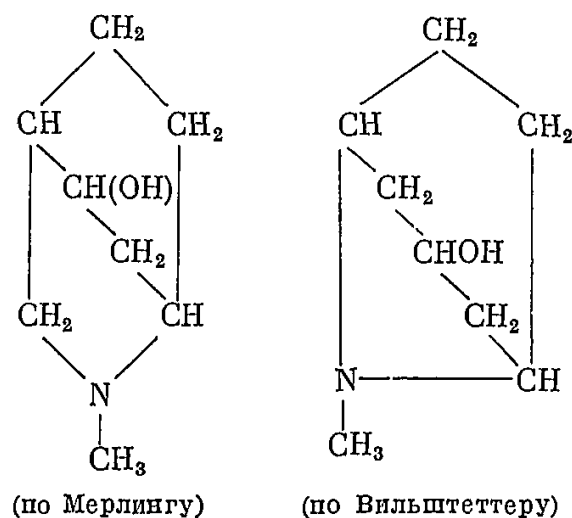
По этой формуле кольцо тропина является конденсированной системой, составленной из пиперидинового и циклогексанового колец, причем азот участвует одновременно в образовании двух пиперидиновых колец (внешнего и внутреннего). Образование двуосновной тропиновой кислоты по этой формуле легко объяснимо: она получается путем разрыва внутреннего «мостика» и имеет следующее строение:



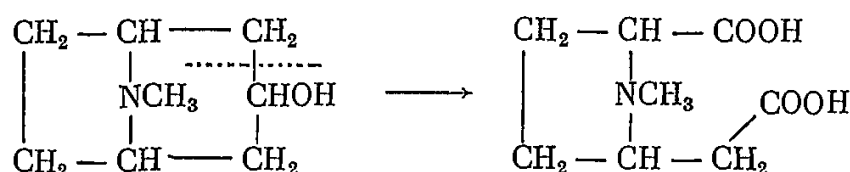
Дальнейшее изучение вопроса привело, однако, Вильштеттера к необходимости существенно видоизменить формулу Мерлинга, сохраняя при этом ее основную идею о бициклическом строении тропина.

При окислении тропина Вильштеттер получил вещество кетонного характера, названное тропином (темп. пл. 42° , темп. кип. $224-225^\circ$), дающее оксим, фенилгидразон и прочие производные, характерные для кетогруппы. Кроме того, тропинон легко конденсируется с бензальдегидом, с HNO_2 и т. п., что характерно для веществ, имеющих группировку $-CO-CH_2-$. Так как при этом всегда происходит конденсация с двумя молекулами реактива, то такая подвижная метиленовая группа должна

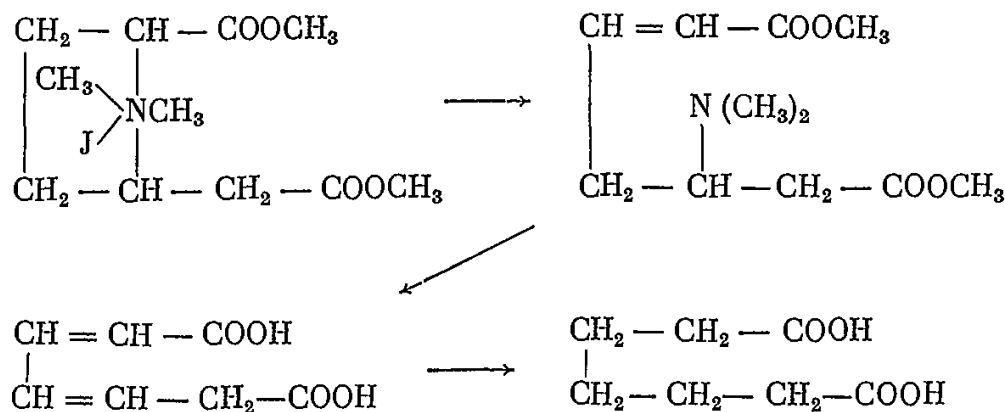
содержаться в молекуле 2 раза, т. е. тропинон должен заключать расположение $-\text{CH}_2-\text{CO}-\text{CH}_2-$. Так как формула Мерлинга этому условию не удовлетворяет, то Вильштеттер изменил ее, перенеся одну $-\text{CH}_2-$ группу во внутренний мостик



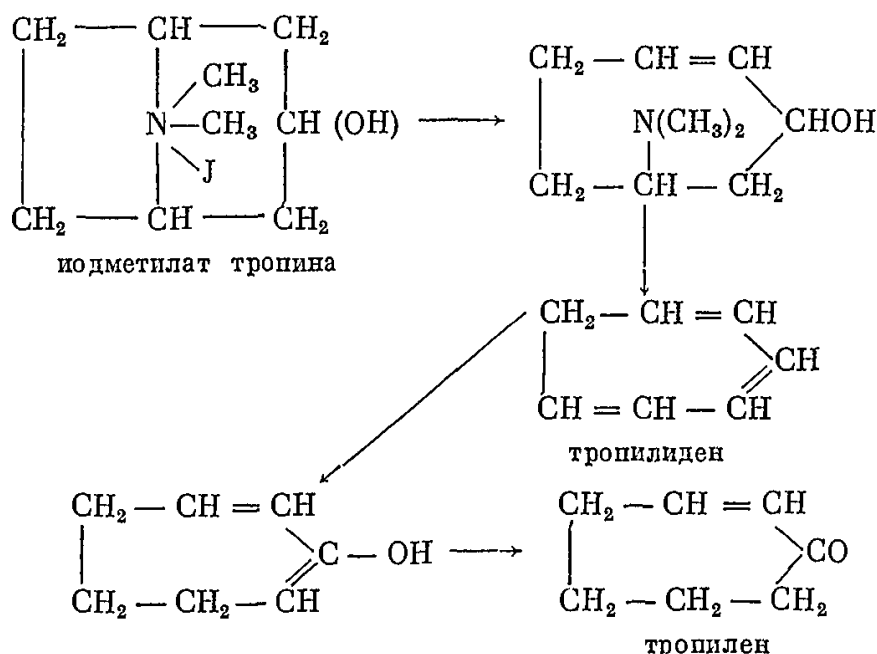
По этой формуле тропин представляет собой комбинацию не двух пиперидиновых колец, а пиперидинового (6-членного) и пирролидинового (5-членного) колец. Кроме того, в нем имеется замкнутое кольцо из 7 углеродных атомов, что становится еще яснее, если написать формулу Вильштеттера в несколько иной форме



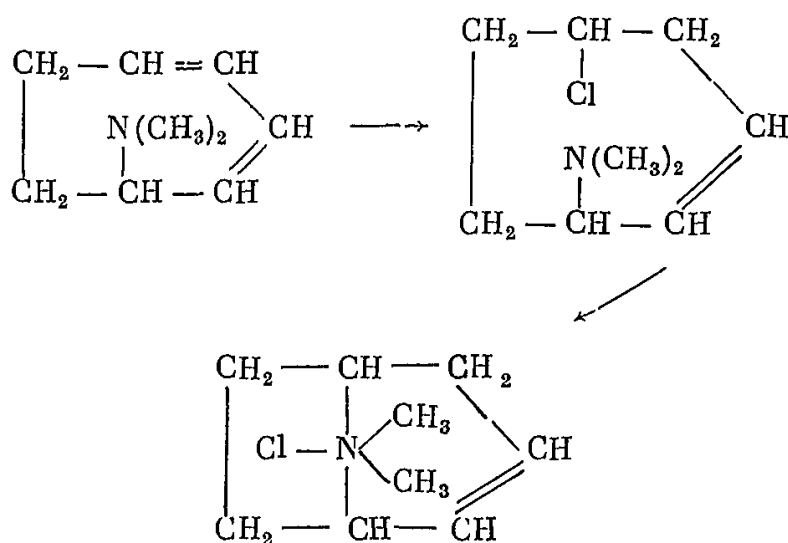
По этой формуле тропиновая кислота является производным не пиперидина, а 5-членного пирролидина. Наличие непрерывной цепи из 7 углеродных атомов было доказано гофманским распадом тропиновой кислоты. Образовавшаяся при этом ненасыщенная двусосновная кислота дала при восстановлении пимелиновую кислоту $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_5\text{COOH}$, имеющую прямую цепь из 7 углеродов



Углеводород тропилиден C_7H_8 , получающийся при гофманском распаде тропина, является по этой формуле производным циклогептана, а кетон тропилен $\text{C}_7\text{H}_{10}\text{O}$ — ненасыщенным кетоном этого же ряда

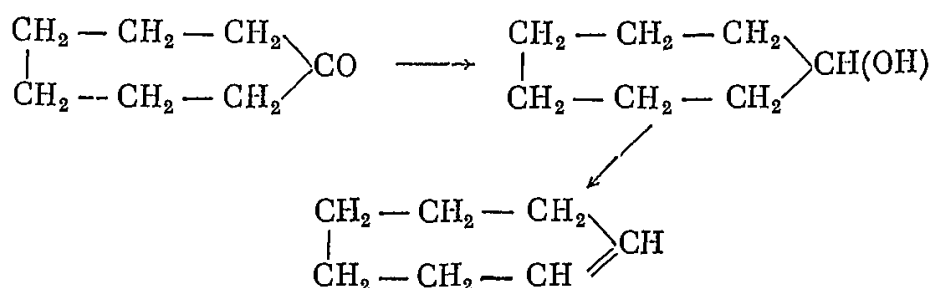


Синтезы тропина. Первый частичный синтез тропидина из продуктов его распада был осуществлен Мерлингом. N-Десметилтропидин, получаемый после 1-й стадии гофманского распада, присоединяет HCl по месту двойной связи, давая хлорированное основание, которое самопроизвольно превращается в хлорметилат тропидина



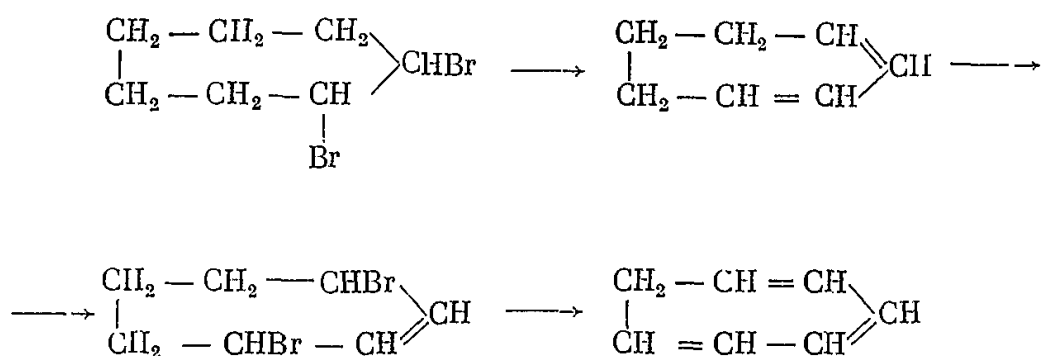
Эта реакция, которая получила название «интрамолекулярного алкилирования», играла большую роль во всех последующих синтезах, проведенных Вильштеттером.

Для полного синтеза тропина последний исходил из циклогептанона, который переводился в соответствующий спирт и далее в ненасыщенный углеводород циклогептен

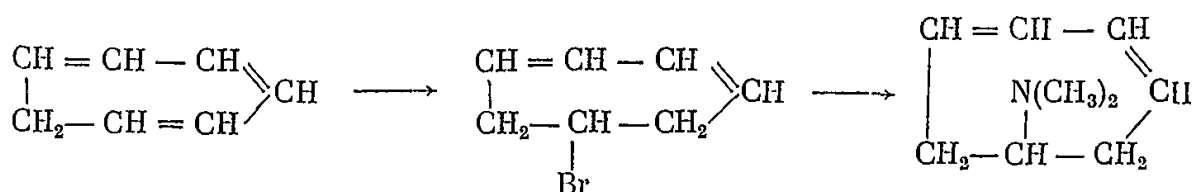


Присоединением Br и отнятием HBr , повторенным два раза, в эту молекулу были введены еще две двойные связи: таким образом, образовался

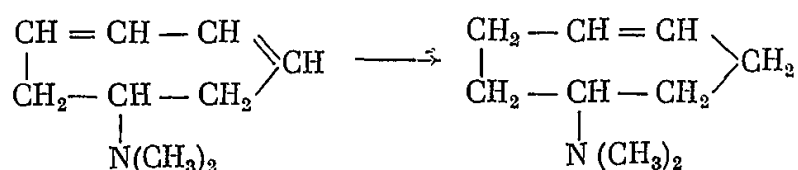
циклогептатриен



Последнее вещество при действии HBr присоединяет одну молекулу этой кислоты и дает ненасыщенное бромированное вещество, которое при действии диметиламина дает ненасыщенный амин

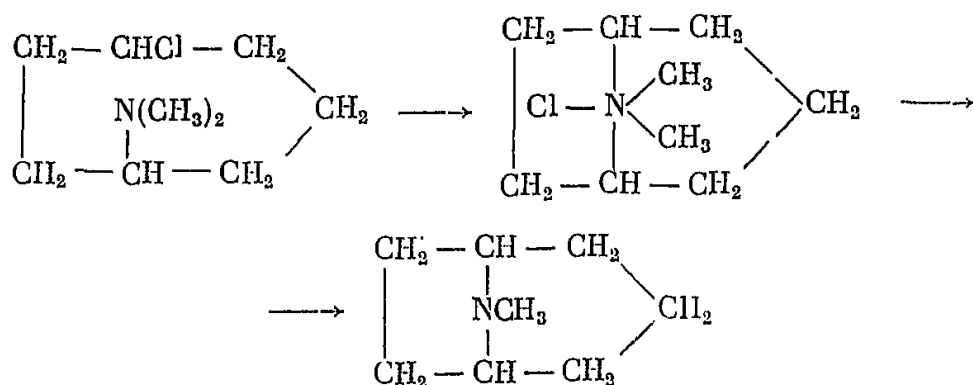


При восстановлении этого амина происходит присоединение водорода к сопряженной системе двойных связей в положении 1,4, и образуется ненасыщенное основание с одной двойной связью

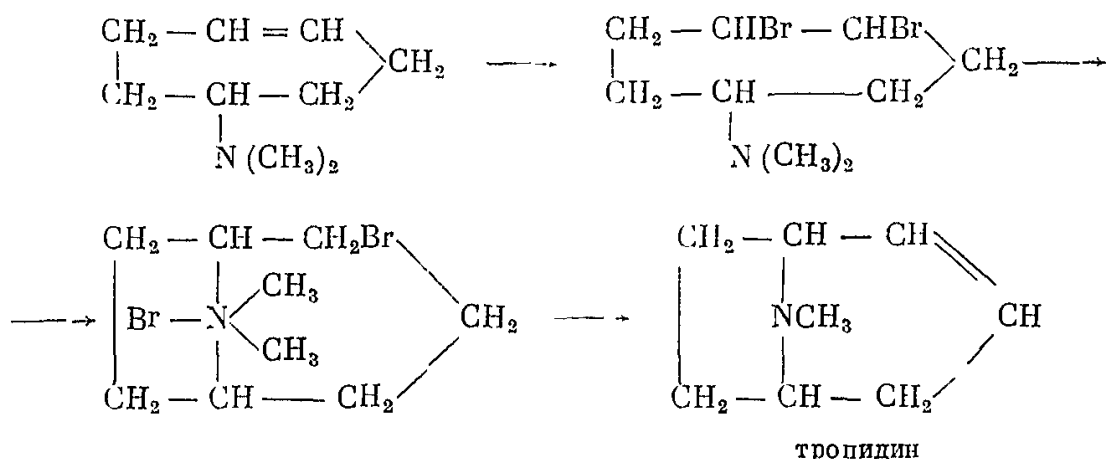


Присоединением HCl к этой двойной связи получается хлорированное основание, которое самопроизвольно претерпевает реакцию «интрамолекулярного алкилирования» с переходом хлора от углерода к азоту, в результате чего образуется хлорметилат гидротропида.

Отщеплением хлористого метила из него получается и сам гидротропидин

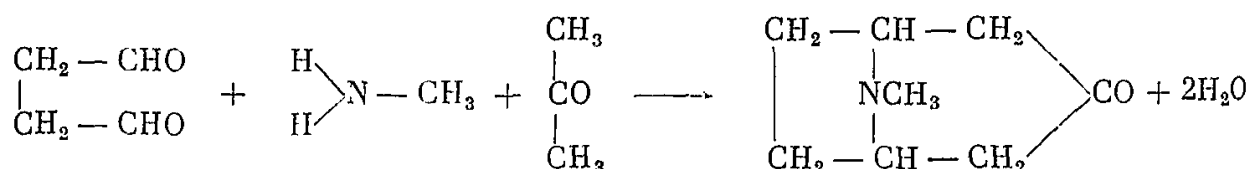


Для синтеза тропидина к указанному выше ненасыщенному основанию присоединяют не HCl, а два атома брома. С полученным веществом точно так же происходит реакция интрамолекулярного алкилирования с образованием бромгидротропида, который при действии щелочей дает бромметилат тропидина



Для превращения тропидина в тропин его нагревают в определенных условиях с HBr ; при этом происходит сначала присоединение HBr к двойной связи, а затем замена Br на гидроксильную группу. Однако при этой реакции образуется не сам тропин, а стереоизомерный спирт псевдотропин. Переход последнего в тропин может быть осуществлен путем окисления его в тропинон и обратным восстановлением в тропин.

Для тропинона позже (1916) Робинсоном был найден очень простой и изящный синтез из янтарного альдегида, метиламина и ацетона



2. НОРГИОСЦИАМИН $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$ (ПСЕВДОГИОСЦИАМИН)

Н о р г и о с ц и а м и н был выделен Мерком в 1892 г. из *Duboisia myoporoides* R. Br., а Гессе в 1901 г. из *Mandragora officinarum* L.

Он был позже найден также в скополии японской *Scopolia japonica* Maxim., скополии азиатской — *Anisodus luridus* Link. и некоторых видах дурмана — *Datura*. Сначала его считали за изомер гиосциамин (откуда и название «псевдогиосциамин»), но позже было установлено, что он имеет состав $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$, т. е. содержит на одну метилеповую группу меньше.

Физические свойства

Норгиосциамин — мелкие бесцветные иглы, темп. пл. $133-134^\circ$, $[\alpha]_D = -21,5^\circ$. Трудно растворим в воде и эфире, легко в спирте и хлорформе. Пикрат имеет темп. пл. 220° .

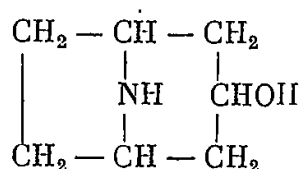
Химические свойства и строение

При гидролизе при помощи щелочей норгиосциамин распадается на троповую кислоту и основание, названное н о р т р о п и н о м (или «тропигенином»).

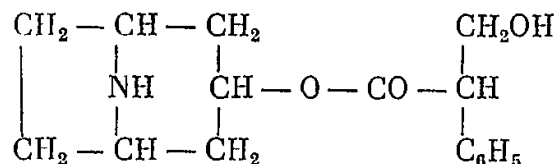
Как мы уже видели выше, нортропин получается при осторожном окислении тропина. При возгонке (при температуре около 100°) получается в иглах, темп. пл. 161° . Оптически неактивен. Легко растворим в воде, спирте, труднее в эфире.

Нортропин — вторичное основание, дающее при метилировании тропин. При окислении дает соответствующий кетон — нортропинон.

Из всего этого следует, что нортропин есть тропин, деметилированный у азота, и его строение выражается формулой



Строение поргиосциаммина, который является эфиром этого аминоспирта с троповой кислотой, выражается формулой



3. АТРОПАМИН $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$ (АПОАТРОПИН)

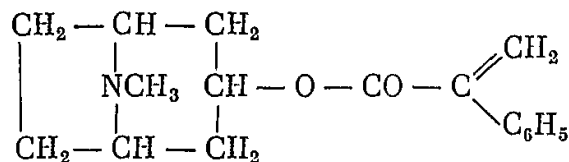
А т р о п а м и н был выделен Гессе в 1891 г. из корня белладонны; еще раньше он был получен при действии крепкой HCl на атропин.

Физические свойства

Атропамин кристаллизуется из эфира в иглах, темп. пл. 62° . Оптически неактивен. Легко растворяется в спирте, хлороформе и эфире, несколько труднее в бензоле, трудно растворим в воде.

Химические свойства и строение

Атропамин распадается при щелочном гидролизе на атроповую кислоту и тропин, строение которых нами уже разобрано. Он является, таким образом, эфиром атроповой кислоты и тропина, и его строение выражается формулой



4. ТРОПАКОКАИН $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N}$ (БЕНЗОИЛПСЕВДОТРОПЕИН)

Т р о п а к о к а и н был найден Гизелем в 1891 г. в листьях одной из разновидностей коки — *Erythroxylon Coca* Lam. (сем. *Erythroxylaceae*) с острова Явы.

Физические свойства

Тропакокаин — кристаллическая масса, темп. пл. 49° ; легко растворим в обычных органических растворителях. Оптически неактивен. Дает хорошо кристаллизующиеся соли, например: хлоргидрат, темп. пл. 271° , и трудно растворимый в воде бромгидрат.

Химические свойства и строение

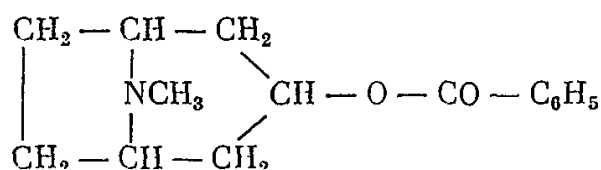
Строение тропакокаина легко могло быть установлено. При гидролизе он распадается на бензойную кислоту и изомер тропина, называемый «псевдотропином», и является, таким образом, бензоильным производным этого

аминоспирта. Последний представляет собой кристаллическое вещество, темп. пл. 108—109°, оптически неактивное. Псевдотропин является стереоизомером тропина, так как при окислении дает тот же самый тропион, как и тропин. Изомерия, таким образом, обусловливается различным пространственным расположением водорода и OH-группы в кольцевой системе



При нагревании с амилатом натрия тропин переходит в псевдотропин. Так как тропин может быть получен синтетически, то этим самым мы имеем и синтез псевдотропина. Бензоилируя последний хлористым бензоилом в присутствии щелочи (способ Шотен-Баумана), легко получить бензоилпсевдотропин, идентичный с природным тропаккаином.

Строение тропаккаина выражается, таким образом, формулой



5. КОНВОЛЬВИН $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$ И КОНВОЛАМИН $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{O}_4\text{N}$

Конвольвин и конволамин были открыты А. П. Ореховым и Р. А. Коноваловой [1] в 1932 г. в семенах и листьях среднеазиатского растения вьюнка ложнокантабрийского — *Convolvulus pseudocantabrica* Schrenk. и в близком к нему виде вьюнка жестковолосого — *C. subhirsutus* Rgl et Schmahl (сем. вьюнковых — *Convolvulaceae*). Из этого же вида выделены еще 2 алкалоида: конвольвидин и конвольвицин. Эти растения являются первыми алкалоидоносными представителями этого семейства. Содержание алкалоидов в семенах около 0,5%.

Физические свойства

Конвольвин — кристаллизуется из петролейного эфира в плоских иглах, темп. пл. 114—115°. Оптически неактивен. Легко растворим в спирте, эфире, хлороформе и ацетоне, трудно в горячей воде и в петролейном эфире. Дает ряд хорошо кристаллизующихся солей.

Конволамин — кристаллизуется из петролейного эфира в толстых призмах, темп. пл. 114—115°. Оптически неактивен. Легко растворим в спирте, ацетоне и хлороформе, трудно в эфире, петролейном эфире и горячей воде. Дает ряд хорошо кристаллизующихся солей.

Конвольвидин $\text{C}_{32}\text{H}_{42}\text{O}_8\text{N}_2$ или $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{O}_8\text{N}_2$ — плавится при 192—193°. Оптически неактивен.

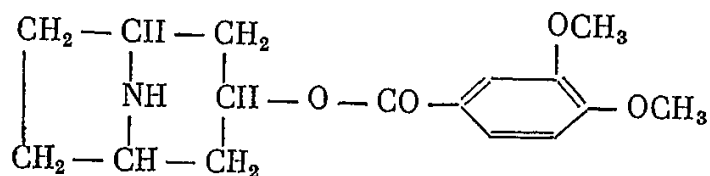
Конвольвицин $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2$ — жидкое основание, кипящее при 250—260° (760 мм). Дает пикрат, темп. пл. 260—262°.

Химические свойства и строение

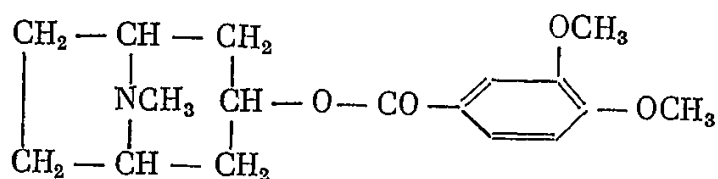
Конвольвин — вторичное основание, содержащее две метоксильные группы, тогда как конволамин является третичным основанием, имеющим NCH_3 -группу и две метоксильные группы. При метилировании

конвольвина получается конволамин. Строение этих двух алкалоидов было установлено путем изучения продуктов их гидролитического распада.

Конвольвин дал при этом нортропин $C_7H_{13}ON$ и вератровую (3,4-диметоксибензойную) кислоту, а конволамин — тропин $C_8H_{15}ON$ и ту же самую вератровую кислоту. Оба вещества являются, таким образом, тропеинами вератровой кислоты, и их строение выражается формулами



конвольвин



конволамин

Конвольвидин — эфир вератровой кислоты и аминспирта, строение которого не выяснено.

Из многих производных тропина и нортропина, полученных М. С. Рабинович и Р. А. Коноваловой [2], можно указать на п-аминобензоилтропин, названный конвокаином, обладающий анестезирующим действием.

Конвокаин (п-аминобензоилтропин) кристаллизуется из уксусно-этилового эфира в иглах, темп. пл. $201-202^\circ$. Дает кристаллический хлоргидрат, темп. пл. $222-224^\circ$, бензоат, оксалат и тартрат.

Л и т е р а т у р а

1. А. П. Орехов, Р. А. Коновалова. Журн. общ. химии, 7, 646 (1937).
2. М. С. Рабинович, Р. А. Коновалова. Журн. общ. химии, 9, 41 (1939).

6. ВАЛЕРОИДИН $C_{13}H_{23}O_3N$, ТИГЛОИДИН $C_{13}H_{21}O_2N$, ПОРОИДИН И ИЗОПОРОИДИН $C_{12}H_{21}O_2N$

Алкалоиды *Duboisia*

Из листьев *Duboisia myoporoides* R. Br. Барджер [1] в 1937 г. выделил 4 алкалоида: валеропдин, тиглопдин, поропдин и изопоропдин.

Физические свойства

1. Валеропдин — бесцветные перламутровые пластинки, темп. пл. 85° , $[\alpha]_D = -9^\circ$ (C_2H_5OH). Дает кристаллические соли, например бромгидрат, в иглах, темп. пл. $170-172^\circ$.

2. Тиглопдин — сиропообразное основание. Дает кристаллический бромгидрат, темп. пл. $234-235^\circ$, пикрат, темп. пл. 239° , и подмогилат, темп. пл. $244-245^\circ$. Оптически неактивен.

3. Поропдин — сиропообразное основание. Дает кристаллический оксалат, темп. пл. $296-297^\circ$, бромгидрат, темп. пл. $219-220^\circ$.

4. **Изопороидин** — выделен в виде бромгидрата, темп. пл. 201—202°. Правовращающее основание.

Химические свойства и строение

Валероидин — содержит N-метильную и гидроксильную группы (дает ацетильное производное). При действии хлористого тионила на бромгидрат валероидина не происходит замещения гидроксильной группы хлором. При этой реакции происходит деметилирование у азота и образование **норвалероидина**, который выделен в виде бромгидрата, темп. пл. 270°. Норвалероидин получается также окислением валероидина перманганатом калия в растворе ацетона. Валероидин представляет собой сложный эфир, образующий при нагревании с водным раствором $\text{Ba}(\text{OH})_2$ изовалериановую кислоту и диокситропан.

Тиглоидин — сложный эфир. При кипячении с водным раствором $\text{Ba}(\text{OH})_2$ образует тиглиновую кислоту и псевдотропин. Таким образом, тиглоидин представляет собой тиглилпсевдотропин, что было подтверждено синтезом.

Пороидин — изовалерилнортропин. Строение его было доказано синтезом.

Изопороидин представляет собой метилбутирилнортропин, что было доказано путем синтеза.

Литература

1. G. Barger и сотр. J. Chem. Soc., 1820 (1937); 1685 (1938).

7. СКОПОЛАМИН $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$ (АТРОСЦИН, ГИОСЦИН) и *dl*-НОРСКОПОЛАМИН $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$

Скополамин — довольно распространенный алкалоид, но содержание его в растениях значительно меньше, чем гиосциамин. Он был впервые получен Шмидтом в 1888 г. из корней *Scopolia atropoides* Schult. и *Scopolia japonica* Maxim. (около 0,03%). Позже он был выделен из других растений этого семейства. Особенно много скополамина содержит *Datura metel* L.

Еще большее количество скополамина содержит *Duboisia myoporoides* R. Br. Это растение, произрастающее в Австралии, в последнее время привлекает большое внимание исследователей, так как содержит значительное количество алкалоидов (до 4%), главным образом гиосциамин и скополамин. Соотношение этих алкалоидов сильно колеблется; некоторые авторы объясняют такое колебание различием места их произрастания. В *D. myoporoides*, произрастающей в северных районах, преобладает скополамин, тогда как в растениях южных районов больше гиосциамин. Так как скополамин обычно получается из маточников, остающихся после выделения гиосциамин, и очистка его раньше представляла некоторые трудности, то прежние исследователи, часто имея его в не совсем чистом виде, принимали его за новое вещество и потому описывали его под разными названиями. В старой литературе по скополамину имеется поэтому немало противоречий.

В настоящее время получение чистого скополамина не представляет особых затруднений и легко может быть проведено в производственном масштабе.

Физические свойства

Скополамин — кристаллизуется с одной молекулой воды и имеет темп. пл. 59° ; $[\alpha]_D = -28^\circ$. Очень легко растворим в органических растворителях, довольно трудно в воде.

Скополамин дает хорошо кристаллизующиеся соли; из последних в медицине обычно применяется бромгидрат, темп. пл. $193-194^\circ$, $[\alpha]_D = -15,72^\circ$ (C_2H_5OH).

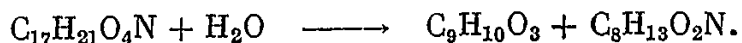
dl-Норскополамин — выделен из остаточных маточников производства скополамина. Он плавится при $101-103^\circ$, оптически неактивен. При гидролизе дает *dl*-троповую кислоту и норскополин.

Химические свойства и строение

Скополамин — третичное основание; содержит группу $>NCH_3$.

При действии разбавленных щелочей он, подобно гиосциамину, рацемизируется в неактивный скополамин, который кристаллизуется с одной молекулой воды и имеет темп. пл. 56° . Кроме того, он дает еще дигидрат $C_{17}H_{21}O_4N \cdot 2H_2O$, который раньше принимали за новый алкалоид и называли «атросцином». При высушивании оба гидрата дают безводный неактивный скополамин, темп. пл. $82-83^\circ$.

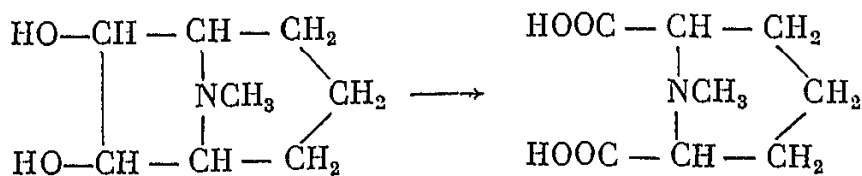
При щелочном гидролизе при помощи KOH или $Ba(OH)_2$ скополамин распадается на троповую кислоту и аминоспирт — скополин



Важно отметить, что при попытке обратно соединить скополин и троповую кислоту скополамин не получается.

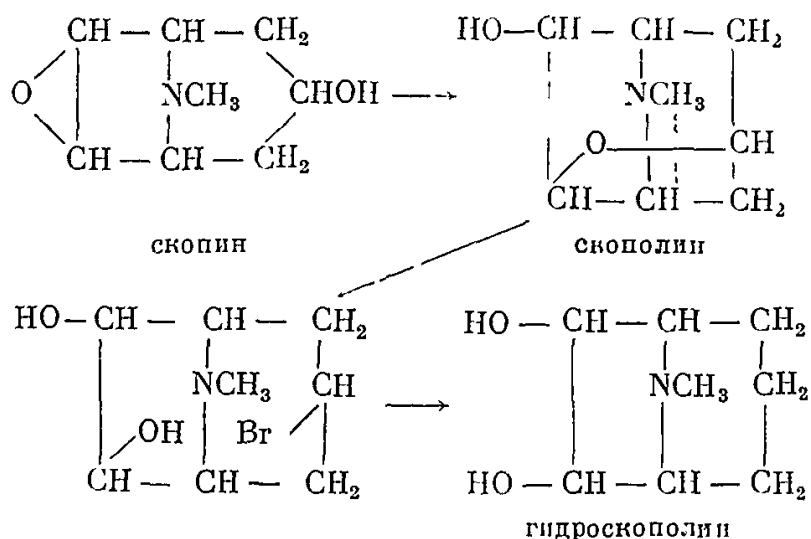
Строение скополина. Скополин кристаллизуется из лигроина в призмах, темп. пл. 110° , легко растворим в воде, спирте и эфире. При помощи *d*-бром-камфорсульфокислоты может быть разложен на *d*- и *l*-формы, имеющие $[\alpha]_D = 54^\circ$.

Один из кислородных атомов находится в виде спиртовой гидроксильной группы, что определяет собой его способность давать с кислотами эфиры («скополеины»). Эфир скополина с троповой кислотой не идентичен с природным скополамином. Второй кислородный атом имеет индифферентный эфирный характер и связан в виде кислородного «мостика». При нагревании с HBr происходит разрыв этого мостика с образованием гидробромскополина. При восстановлении последнего происходит замена брома на водород, и получается гидроскополин $C_8H_{15}O_2N$, имеющий 2 гидроксильные группы. При окислении последнего получается N-метилпиперидин- α, α' -дикарбоновая кислота (названная «скополиновой кислотой»), что показывает, что обе гидроксильные группы стоят рядом и что в скополине имеется пиперидиновое кольцо. Так как при энергичном восстановлении гидроскополина при помощи HJ получается гидротропидин (тропан), то отсюда следует, что скополамин, подобно тропину, тоже является производным тропана. Для гидроскополина мы можем, таким образом, установить следующую формулу:

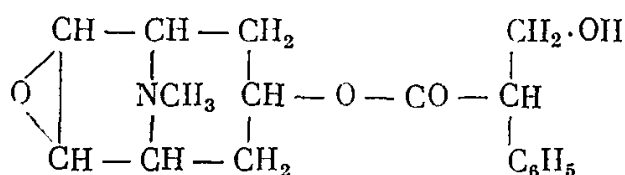


Работы Вильштеттера показали, однако, что скополин не является *первичным* продуктом распада скополамина, а что при очень осторожном гидролизе получается изомерное с ним вещество — скопин, легко изомеризующийся в скополин. Это объясняет нам, почему при этерификации скополина троповой кислотой не получается обратно скополамин.

На основании ряда сложных стереохимических соображений, на которых мы не можем здесь останавливаться, скопину и скополину приписываются в настоящее время следующие формулы:



Скополамин является, таким образом, сложным эфиром скопина и троповой кислоты и имеет строение



8. МЕТЕЛОИДИН $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$

Метелоидин был выделен Пайманом и Рейнолдсом в 1908 г. из *Datura meteloides* DC., в которой он содержится в небольшом количестве (около 0,07%) вместе с гиосциамином и скополамином.

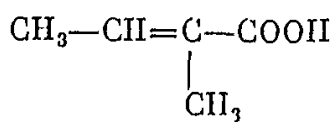
Физические свойства

Метелоидин кристаллизуется из бензола в крупных иглах, темп. пл. 141—142°. Оптически неактивен. Легко растворим в спирте и хлороформе, трудно в воде, эфире и бензоле. Дает хорошо кристаллизующиеся соли, например: бромгидрат, темп. пл. 250°, и пикрат, темп. пл. 177—180°.

Химические свойства и строение

Метелоидин является третичным основанием; содержит N-метильную группу.

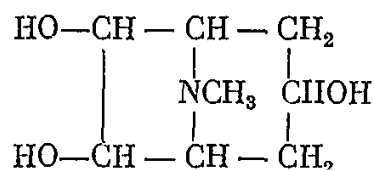
При щелочном гидролизе дает новое основание $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$, названное т е л о и д и н о м, и тиглиновую (метилакриловую) кислоту



Телоидин $C_8H_{15}O_2N$ кристаллизуется из ацетона в иглах, содержащих одну молекулу H_2O , темп. пл. $168-169^\circ$ (безводное основание).

По аналогии с прочими алкалоидами этой группы предполагают, что телоидин является триокситропаном.

Для него предлагается следующая гипотетическая формула:



Фармакологические свойства и применение в медицине

Действие этих алкалоидов на организм довольно сложно. Вначале они сильно возбуждают центральную нервную систему, вызывая своеобразное опьянение и галлюцинации, за которыми следует период упадка сил и сна. На нервные холинореактивные системы они действуют парализующе. Дыхание сначала усиливается, затем ослабевает, и смерть наступает от остановки дыхания. Наиболее интересным свойством является их способность расширять зрачок (мидриазис), обусловливаемое параличом окончаний глазодвигательного нерва ирисового мускула. Действие гиосциаминна приблизительно в два раза сильнее, чем действие атропина. Применяются атропин и гиосциамин при некоторых желудочных заболеваниях, при бронхиальной астме и других болезнях, главным же образом в глазной практике для вызывания расширения зрачка.

Г и о с ц и а м и н рекомендуется В. М. Карасиком и Р. А. Коноваловой для применения в медицинской практике взамен атропина.

Действие скополамина в общих чертах близко к действию атропина, но его успокаивающие и снотворные свойства более сильно выражены. Поэтому скополамин применяется в качестве успокаивающего при психических возбуждениях, а также для преднаркоза и при операциях. В комбинации с гиосциамином он применяется против морской и воздушной болезни.

К о н в о л в и н и *к о н в о л а м и н* впервые исследованы в СССР (Я. Х. Нолле, В. В. Закусов, Г. А. Медникян). Они обладают анестезирующими свойствами, однако являются относительно токсичными и вызывают раздражение слизистых оболочек глаза. При общем действии в больших дозах вызывают повышение рефлекторной возбудимости и судороги, затем парализуют центральную нервную систему.

К о н в о к а и н в качестве местного анестезирующего средства впервые предложен в СССР. Он менее токсичен, чем кокаин, и вместе с тем обладает сильными местно анестезирующими свойствами, не уступая по активности кокаину. Он имеет ряд преимуществ перед кокаином, не повреждает роговицы, не влияет на внутриглазное давление. Конвокаин обладает сосудосуживающим действием, что делает его особенно ценным для лечения заболеваний слизистых оболочек носа. Фармакологическим комитетом Ученого медицинского совета Министерства здравоохранения СССР он разрешен к выпуску в качестве лекарственного средства. Применяется в виде тартрата или бензоата.

9. КОКАИН

К о к а и н и некоторые близкие к нему алкалоиды находятся в листьях *Erythroxylon Coca* Lam., произрастающего в диком виде в Южной Америке. В настоящее время его в большом масштабе культивируют на острове

Ява. Главный алкалоид этой группы — кокаин — был открыт в 1860 г. Ниманом. Содержание его в дикорастущих листьях кока около 1 %, тогда как культурные растения содержат гораздо меньше кокаина, но зато гораздо больше циннамилкокаина и труксиллина. В общей сложности из этого растения были выделены 7 следующих алкалоидов (с некоторыми из них мы уже познакомились):

1. К о к а и н $C_{17}H_{21}O_4N$.
2. Ц и н н а м и л к о к а и н $C_{19}H_{23}O_4N$.
3. α - и β -Т р у к с и л л и н ы $(C_{19}H_{23}O_4N)_2$.
4. Б е н з о п л э к г о н и н $C_{16}H_{19}O_4N$.
5. М е т и л о в ы й э ф и р э к г о н и н а $C_{10}H_{17}O_3N$.
6. Н о р э к г о н и н $C_8H_{13}O_3N$.
7. Т р о п а к о к а и н $C_{15}H_{19}O_2N$.
8. Г и г р и н $C_8H_{19}ON$.
9. К у с к г и г р и н $C_{13}H_{24}ON_2$.
10. М е т и л о в ы й э ф и р э к г о п и д и н а $C_{10}H_{15}O_2N$.

Физические свойства

К о к а и н — кристаллизуется из спирта в бесцветных призмах, темп. пл. 98° , $[\alpha]_D = -15,8^\circ$. Трудно растворим в воде, легко в обычных органических растворителях. В медицине обычно применяется хлоргидрат $C_{17}H_{21}O_4N \cdot HCl$. Кристаллизуется в призмах из спирта, темп. пл. $200-202^\circ$, $[\alpha]_D = -71,95^\circ$ (в водном растворе); легко растворяется в воде и спирте, не растворим в эфире.

Ц и н н а м и л к о к а и н — выделен Гизелем в 1889 г. из листьев кока с острова Ява. Кристаллизуется из бензола или петролейного эфира в иглах; темп. пл. 121° , $[\alpha]_D = -4,7^\circ$; почти не растворим в воде, легко растворим в органических растворителях. Дает хорошо кристаллизующиеся соли, например его хлоргидрат $C_{19}H_{23}O_4N \cdot HCl \cdot 2H_2O$ кристаллизуется из воды в длинных иглах, темп. пл. 176° .

α - и β -Т р у к с и л л и н ы — выделены Гессе в 1887 г. из листьев кока, произрастающего в Южной Америке. α -Труксиллин (названный сначала «кокамино») представляет собой аморфный белый порошок (темп. пл. 80°), легко растворимый в обычных растворителях, за исключением воды и петролейного эфира. β -Труксиллин («изококамин») тоже аморфное вещество; спекается около 45° и разлагается около 120° , $[\alpha]_D = -29,3^\circ$.

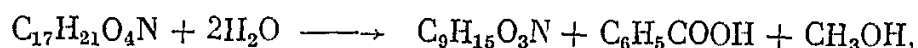
М е т и л о в ы й э ф и р э к г о н и д и н а — выделен из семян кока. Он представляет собой маслянистое гигроскопическое основание; $[\alpha]_D = -47,2^\circ$.

Н о р э к г о н и н — находится в виде муравьиного эфира в листьях кокаинового куста — *Erythroxylon coca*.

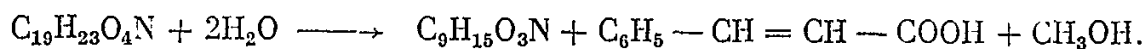
Химические свойства и строение

Строение кокаина, циннамилкокаина и труксиллинов. Эти алкалоиды, очень близкие по своим химическим свойствам, легко распадаются при гидролизе (нагреванием с кислотами и щелочами) с образованием органических кислот, аминокспирта и метанола. При этом гидролизе все четыре основания дают один и тот же основной скелет $C_9H_{15}O_3N$, названный э к г о н и н о м, и различные кислоты.

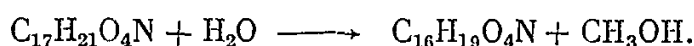
Так, например, кокаин распадается на эггонин, бензойную кислоту и метиловый спирт:



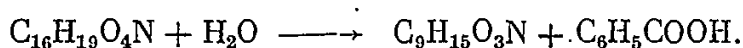
циннамилкокаин — на тот же эггонин и коричную кислоту и, наконец, труксиллины на эггонин и α - и β -труксилловую кислоты



Гидролиз может быть проведен также и в две ступени: при нагревании с водой кокаин распадается на метиловый спирт и бензоильное производное эггоина

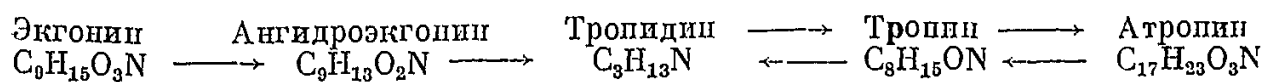


Последнее при нагревании с кислотами или щелочами дает эггонин и бензойную кислоту



Таким образом, рассматриваемые нами алкалоиды являются метиловыми эфирами бензоилированного (или вообще ацилированного) эггоина. Последний имеет одновременно характер аминспирта и карбоновой кислоты. Вопрос о строении этих четырех алкалоидов сводится, таким образом, к установлению структуры эггоина.

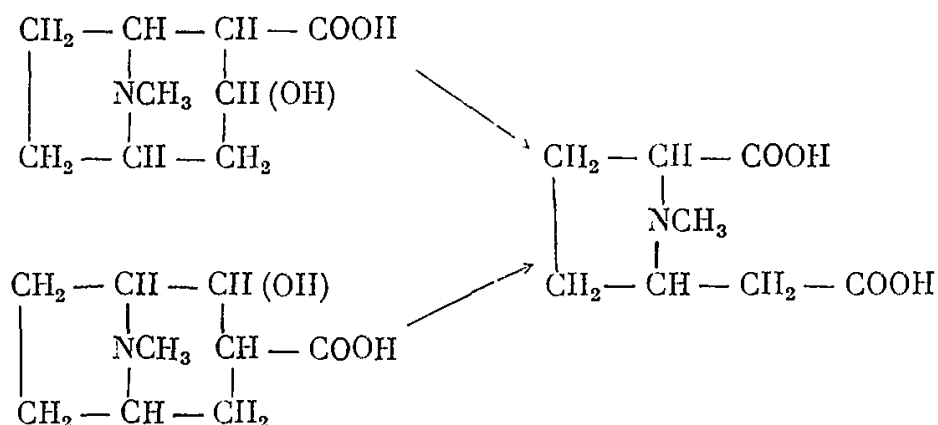
Строение эггоина. Эггонин $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$ кристаллизуется с 1 молекулой воды и плавится в безводном состоянии при $198-199^\circ$; легко растворим в воде, трудно растворим в обычных органических растворителях. Эггонин обладает одновременно свойствами третичного амина, вторичного спирта и карбоновой кислоты. Первое проявляется в его способности давать четвертичные подалкилаты; второе — в способности давать эфиры с кислотами (например, упомянутый выше бензоилэггонин), а третье — в способности давать соли с металлами и эфиры со спиртами. Формула эггоина может быть развернута таким образом: $\text{C}_7\text{H}_{10}(\text{OH})(\text{NCH}_3)(\text{COOH})$. При окислении перманганатом происходит отщепление метильной группы, стоящей у азота, с образованием норэггоина, являющегося вторичным основанием. Строение остатка $\text{C}_7\text{H}_{10}(\text{NCH}_3)$, имеющегося в эггоне, было выяснено путем установления близкой связи между эггоном и тропином. Было найдено, что вещество, получающееся при отщеплении воды от эггоина (так называемый «ангидроэггонин»), теряет при нагревании CO_2 и дает основание $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{N}$, идентичное с ранее описанным тропидином



Так как тропидин может быть обратно переведен в тропин, а последний в атропин и гиосциамин, то эта реакция представляет собой переход от кокаина к атропину. Сравнивая состав тропина $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{ON}$ и эггоина $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$, мы видим, что они отличаются между собой на CO_2 . Принимая далее во внимание кислотный характер эггоина, приходим к мысли, что он является карбоксильным производным тропина.

По мере того как менялись воззрения на строение тропина, эггону тоже приписывались различные формулы. Исходя из принятого теперь

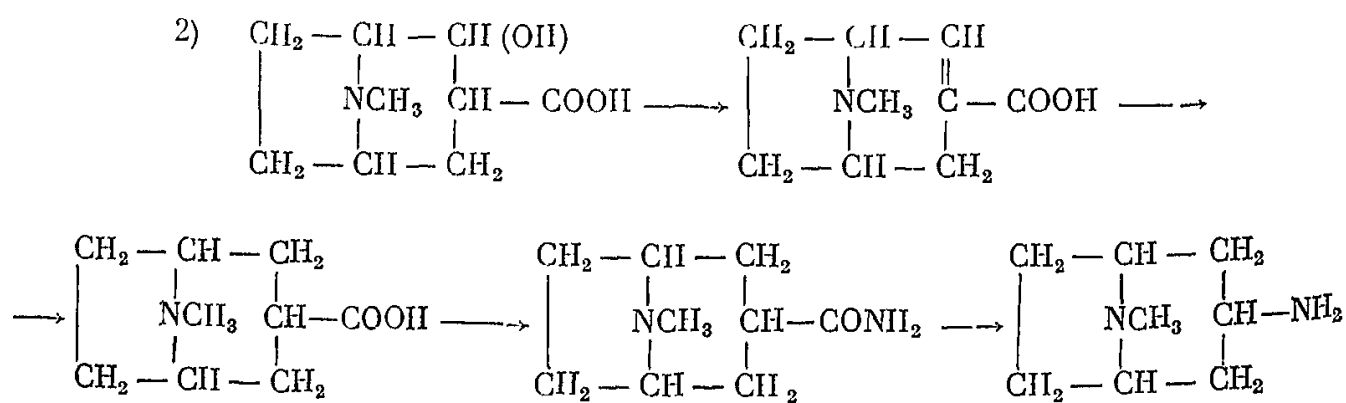
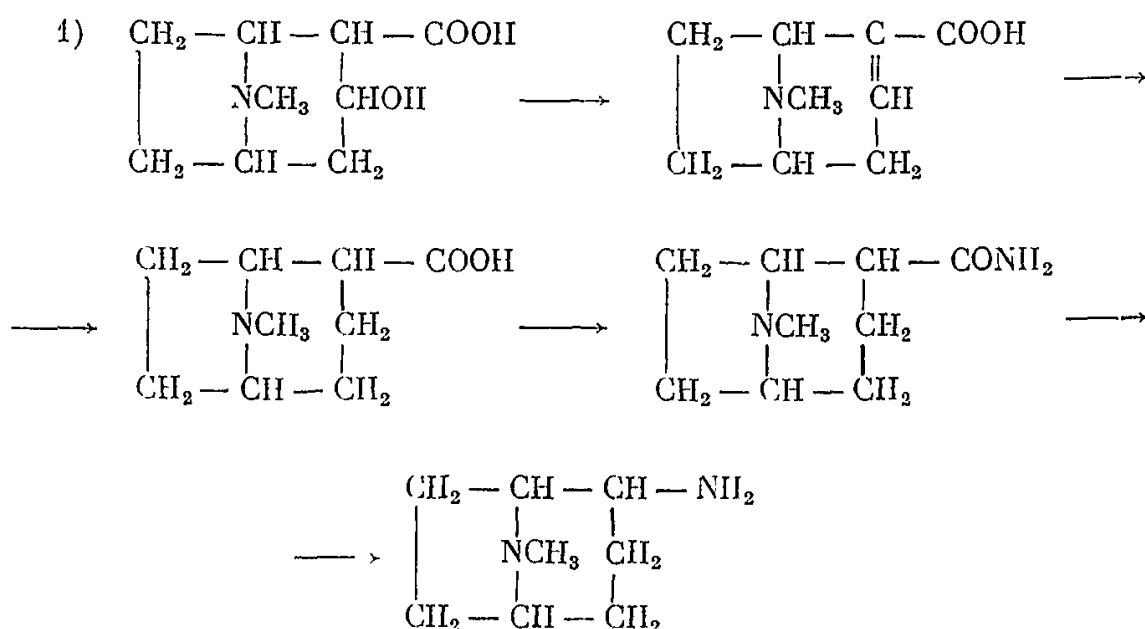
строения тропина, мы имеем для экгонина выбор только между двумя следующими формулами:



Факт образования тропиновой кислоты при окислении экгонина показывает, что карбоксильная и гидроксильная группы должны находиться у соседних углеродных атомов.

Для выбора между указанными двумя формулами был проведен следующий ряд превращений. При отщеплении воды экгонин дает экгонидин (или ангидроэкгонин $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_2\text{N}$), а последний восстанавливается в гидроэкгонидин $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$. Из этой последней кислоты $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}(\text{COOH})$ был получен ее амид $\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}(\text{CONH}_2)$.

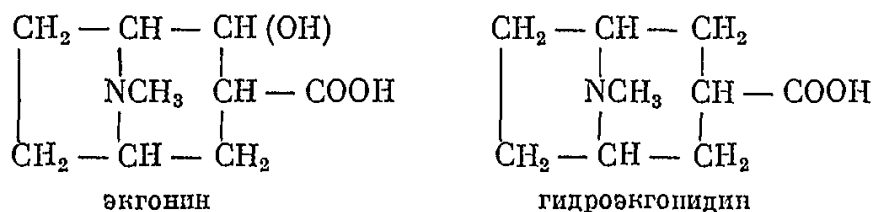
Это вещество дало при действии NaBrO аминотропан, в котором группа NH_2 занимает, очевидно, то же самое место, на котором ранее стояла карбоксильная группа. В зависимости от строения экгонина эти реакции выражаются следующими двумя рядами формул:



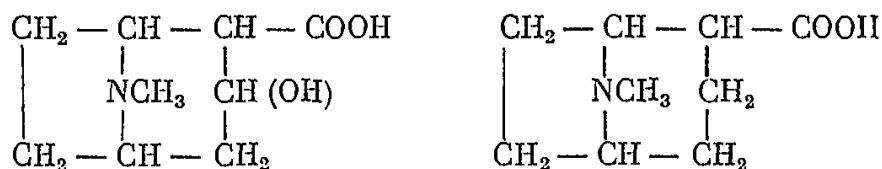
С другой стороны, исходя из тропинона, был получен оксим последнего, давший при восстановлении аминотропин, в котором аминогруппа занимает, очевидно, то же место, на котором раньше стояла карбонильная группа.

Оказалось, что оба амина, полученных из тропина и из экгонина, не идентичны, а изомерны. Это доказывает, что карбоксильная группа в экгонине не стоит на том месте, на котором в тропине помещается гидроксильная группа.

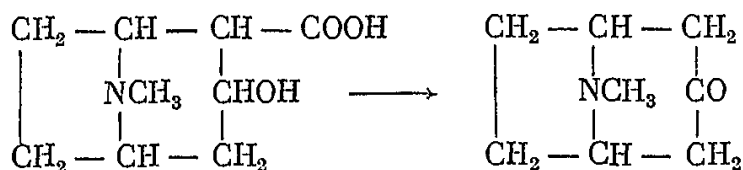
Этим для гидроэксгонидина и экгонина исключаются формулы



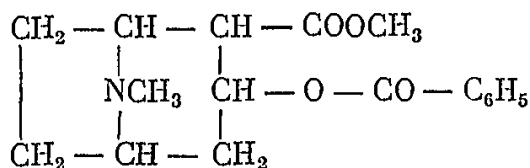
и остаются только формулы



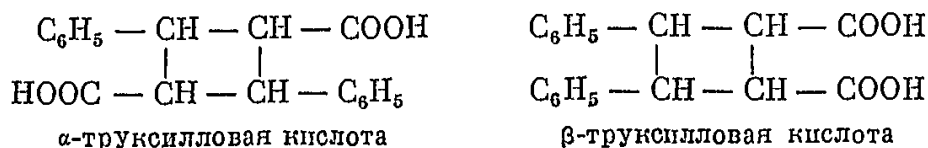
Это строение было подтверждено еще тем, что при окислении экгонина хромовой кислотой удается получить тропинон, что доказывает, что гидроксильная группа в экгонине и тропине занимает одно и то же место



Так как кокаин есть бензоильное производное метилового эфира экгонина, то его строение выражается формулой



Строение циннамилкокаина и труксиллинов отличается от строения кокаина только тем, что этерифицирующей кислотой в этом случае является не бензойная, а коричная $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH} = \text{CH} - \text{COOH}$ или одна из труксилловых кислот. Последние ($\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{O}_4$) являются димерами коричной кислоты и образуются из нее под действием света. Строение α - и β -труксилловых кислот выражается формулами



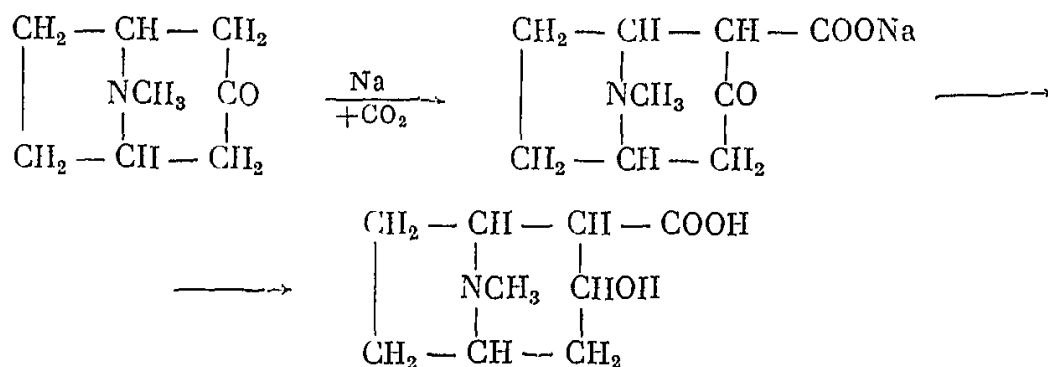
Синтез экгонина и кокаина. После того как было установлено, что кокаин является метиловым эфиром бензоилэксгонина, были сделаны попытки реализовать частичный синтез кокаина, т. е. получить кокаин обратно из экгонина, являющегося продуктом его распада. Этот вопрос представлял

большую практическую важность. Мы уже видели, что листья кока, культивируемые на острове Ява, содержат мало кокаина и много циннамилкокаина. Так как последний по своим фармакологическим свойствам сильно уступает кокаину, то было желательно превратить его в более ценный продукт. Кроме того, в процессе очистки кокаина-сырца отходит довольно значительное количество загрязненных остатков, которые тоже желательно было использовать. Ввиду того, что циннамилкокаин и труксиллины дают при гидролизе тот же самый экгонин, что и сам кокаин, ясно, что синтез кокаина из экгонина сразу решал оба вопроса: подвергая гидролизу смесь мало ценных алкалоидов и переводя полученный экгонин в кокаин, мы в конечном счете можем получить больше кокаина, чем его было первоначально в растении. Это было особенно выгодно в те времена, когда цена листьев кока определялась на основании содержания кокаина, найденного анализом.

Этот частичный синтез кокаина не представляет трудностей и мог быть осуществлен по двум вариантам, являющимся применением классических реакций бензоилирования и этерификации. По первому варианту экгонин сначала этерифицируется нагреванием с метиловым спиртом и газообразной соляной кислотой. Полученный метилэкгонин бензоилируется путем нагревания с хлористым бензоилом или со смесью бензойной кислоты и POCl_3 .

По второму варианту экгонин сначала бензоилируется нагреванием с бензойным ангидридом, а полученный таким образом бензоилэкгонин затем этерифицируется или иодистым метилом или диметилсульфатом.

Полный синтез кокаина был осуществлен Вильштеттером, исходя из тропинона (который, как мы видели, может быть получен синтетически). При действии металлического натрия и углекислоты на тропинон образуется (наряду с другими продуктами) тропинон- β -карбоновая кислота¹. При ее восстановлении образуется в небольшом количестве экгонин, который, как мы видели, может быть переведен в кокаин. Этот синтез имеет только чисто теоретический интерес



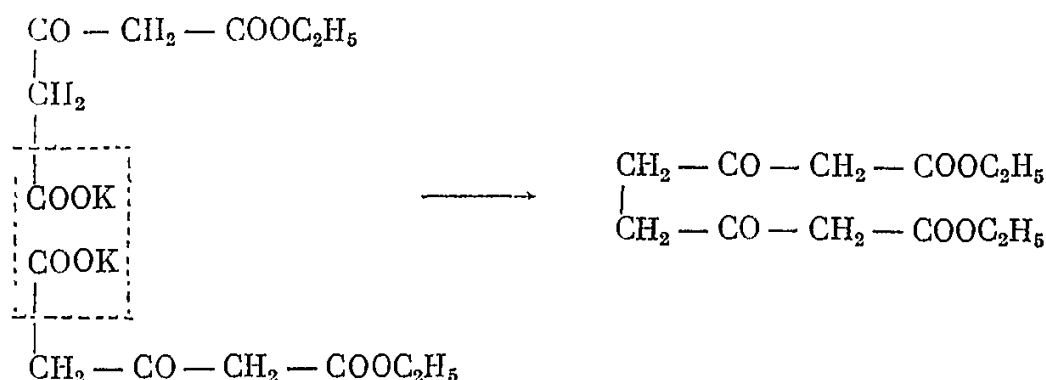
Кроме того, Вильштеттер разработал еще второй способ синтеза кокаина.

Исходным материалом является лимонная кислота, которая действием крепкой H_2SO_4 переводится в ацетондикарбоновую кислоту

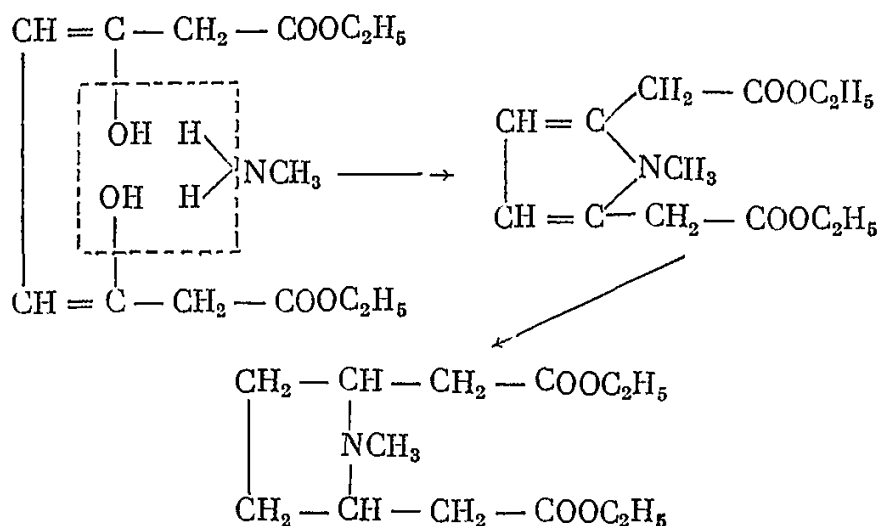


¹ Синтез эфира тропин- β -карбоновой кислоты был осуществлен в 1936 г. Преображенским и сотрудниками. При действии металлического натрия и метилового эфира углекислоты на тропинон в среде ксилола образуется эфир тропинон- β -карбоновой кислоты.

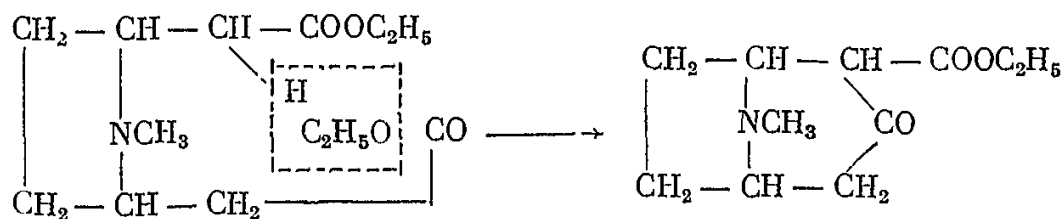
При электролизе калийной соли моноэтилового эфира этой кислоты происходит конденсация двух молекул с образованием эфира сукцинилдиуксусной кислоты



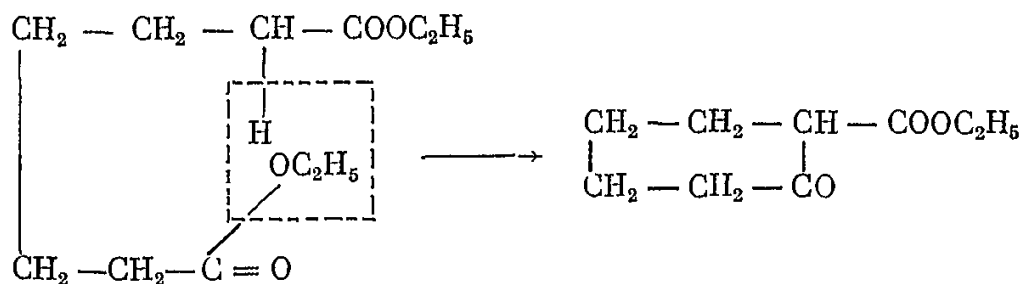
При действии метиламина на этот эфир происходит замыкание пиррольного кольца с образованием N-метилпирролдиуксусной кислоты, которая путем восстановления переводится в соответствующее насыщенное производное



При действии этилата натрия на это вещество происходит новое замыкание кольца с образованием тропановой кольцевой системы¹

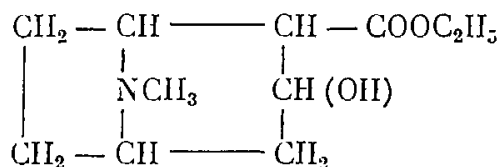


¹ Эта реакция замыкания кольца, исходя из эфиров двуосновных кислот по схеме



носит название «дикмановской конденсации» и является одним из важнейших методов синтеза циклических соединений.

Полученный таким путем эфир тропионкарбоновой кислоты дает при восстановлении смесь стереоизомерных эфиров экгонина, из которой может быть выделен *l*-экгонин, идентичный с эфиром «природного» *l*-экгонина



Наряду с этим «обычным» кокаином при изложенном выше синтезе получается также его стереоизомер, соответствующий псевдотропину и получивший название псевдококаина. Его правовращающая форма имеет очень ценные фармакологические свойства, так как его активность больше, а токсичность меньше, чем у природного кокаина. Он был введен в медицинскую практику под названием «псикаина».

Синтез циннамилкокаина и труксиллинос был сделан по той же самой схеме, как и синтез кокаина, исходя при этом из экгонина, коричной или труксилловой кислоты.

Фармакологические свойства и применение в медицине

К о к а и н — сильно ядовитое вещество. Первое фармакологическое исследование кокаина произведено русским фармакологом В. А. Анреп в 70-х годах прошлого столетия. Наиболее интересным свойством кокаина является его парализующее действие на окончание чувствительных нервов. Поэтому кокаин представляет собой ценнейшее местноанестезирующее средство, применяющееся главным образом в глазной и носоглоточной практике. Крупнейшим его недостатком является действие на центральную нервную систему, вызывающее состояние своеобразного приятного опьянения. Вследствие этого развиваются привычки и потребность в кокаине (кокаинизм), ведущие к полному упадку как всего организма, так и моральных качеств субъекта. Кокаинизм является социальным бедствием капиталистических стран. Ясно, что в условиях капиталистического общества борьба с кокаинизмом успехов иметь не может.

В СССР ведутся поиски анестетиков, свободных от недостатков кокаина. Одним из таких оригинальных отечественных препаратов является конвокаин.

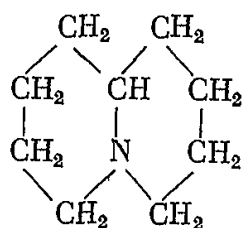
АЛКАЛОИДЫ, ЗАКЛЮЧАЮЩИЕ ДВА КОНДЕНСИРОВАННЫХ ПИРИДИНОВЫХ КОЛЬЦА

I. ГРУППА ЛУПИНАНА

Эта группа охватывает довольно большое число алкалоидов. Часть их известна уже давно, тогда как некоторые открыты лишь в 1933—1936 гг. Эти алкалоиды чаще всего находятся в растениях сем. бобовых — *Leguminosae*, в частности в разных видах люпина — *Lupinus*; поэтому их иногда объединяют под названием «лупиновых алкалоидов». Большая часть из них имеет состав, соответствующий общей формуле $\text{C}_{15}\text{H}_x\text{ON}_2$, где x равняется 20, 22, 24 и 26. Известно также несколько бескислородных алкалоидов состава $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2$ и $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{N}_2$.

Вопрос об их строении долго оставался совершенно неясным и только в последнее время продвинулся вперед; главным достижением было уста-

новление основного скелета этой группы, каковым является хинолизидин [или октагидропиридоколин (норлупинан)]



В настоящей главе мы рассмотрим только те алкалоиды, строение которых целиком или частично выяснено. Ряд веществ, которые, по всей вероятности, относятся к этой же группе, но для которых эта принадлежность еще не доказана, отнесены в отдел алкалоидов неустановленного строения (сем. *Leguminosae*, стр. 758 и сл.).

1. ЛУПИНИН $C_{10}H_{19}ON$

Лу п и н и н был впервые выделен в чистом виде Зивертом в 1865 г. Его исследовали главным образом Шмидт с сотрудниками, а также Вильштеттер и Фурно.

Лупинин находится в значительном количестве, вместе со спартеином, в некоторых видах lupina, а именно: в *Lupinus luteus* L. и *L. niger*. Наиболее богаты им семена. В 1930 г. А. П. Орехов и Г. П. Меньшиков нашли лупинин в значительном количестве в низки кипящих основаниях, выделенных из среднеазиатского растения ежевника безлистного — *Anabasis aphylla* L. (сем. маревых — *Chenopodiaceae*).

Физические свойства

Лупинин — твердое кристаллическое вещество, темп. пл. 68—69°, темп. кип. 269—270°, $[\alpha]_D = -19^\circ$. Легко растворим в воде и в обычных органических растворителях; несколько труднее растворим в петролейном эфире, из которого он кристаллизуется в виде крупных бесцветных призм.

Дает кристаллические соли: хлоргидрат, темп. пл. 212—213°, хлорплатинат, темп. пл. 163—164°, и пикрат, темп. пл. 136—137°.

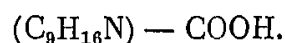
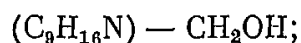
Химические свойства и строение

Лупинин — довольно сильное основание, вытесняющее аммиак из его солей. Дает ряд хорошо кристаллизующихся солей, например: хлоргидрат, темп. пл. 196—197°, и хлораурат, темп. пл. 196°.

Кислород лупинина находится в виде спиртовой гидроксильной группы; при действии бензойного ангидрида или C_6H_5COCl лупинин дает О-бензоиллупинин $C_{10}H_{18}N(OCOC_6H_5)$; эта ОН-группа легко замещается на Cl или Br. При действии водоотнимающих веществ гидроксильная группа легко отщепляется, образуя ненасыщенный ангидролупинин $C_{10}H_{17}N$; при гидрировании последнего получается насыщенный лупинан $C_{10}H_{19}N$ — бесцветное масло, темп. кип. 76—77° (11 мм). Пикрат имеет темп. пл. 163°, хлораурат — 142—143°.

При окислении лупинина $C_{10}H_{19}ON$ образуется так называемая лупининовая кислота, имеющая состав $C_{10}H_{17}O_2N$, содержащая столько же углеродных атомов, как и исходное основание. Это показывает, что гидроксил лупинина имеет характер первичной спиртовой группы CH_2OH . При перегонке с известью лупининовая кислота теряет CO_2 и дает

основание $C_9H_{17}N$, названное норлупинаном, в виде бесцветного масла. Формулы лупинина и лупининовой кислоты могут быть развернуты, следующим образом:

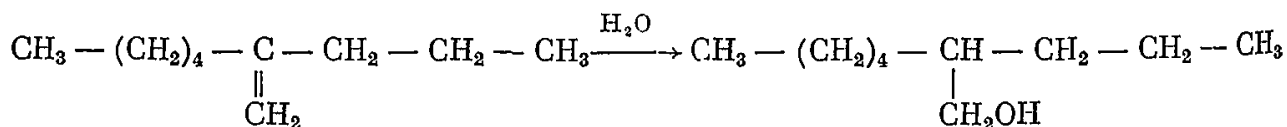


Гофманский распад лупинина позволил установить строение этого алкалоида. Лупинин является третичным основанием, и его иодметилат дает, после обработки $AgOH$ и перегонки, соответствующее дес-основание $C_{10}H_{19}O$ ($= NCH_3$). Это последнее гидрировалось в соответствующее дигидро-дес-основание, с которым снова проводился гофманский распад. Оказалось при этом, что отщепление азота (в форме триметиламина) происходит только после троекратного повторения этой реакции. Это доказывает, что азот лупинина связан бидиклически, т. е. стоит в узловой точке двух конденсированных колец

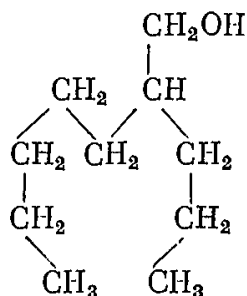


В результате трехкратного проведения гофманского распада (с гидрированием образующихся промежуточных дес-оснований) получился насыщенный спирт $C_{10}H_{22}O$; отнятием воды из него был получен ненасыщенный углеводород $C_{10}H_{20}$, который при окислении озоном дал формальдегид и кетон $C_9H_{18}O$. Этот последний был идентифицирован с н.-пропил-н.-амил-кетонем: $CH_3CH_2CH_2COCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$.

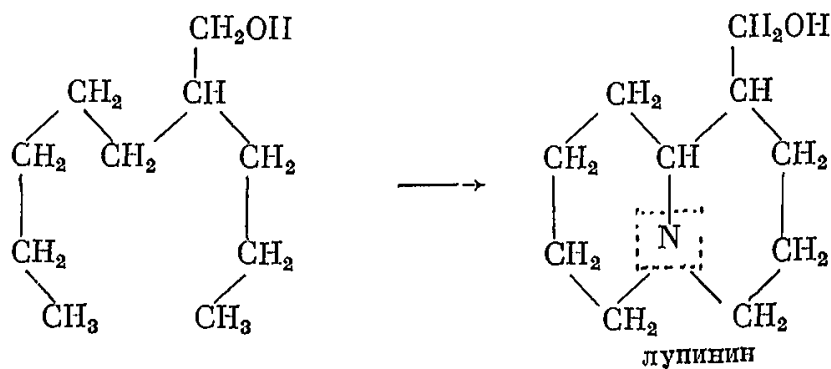
Отсюда следует, что углеводород, из которого этот кетон был получен, и соответствующий ему первичный спирт должны иметь строение



или в ином написании

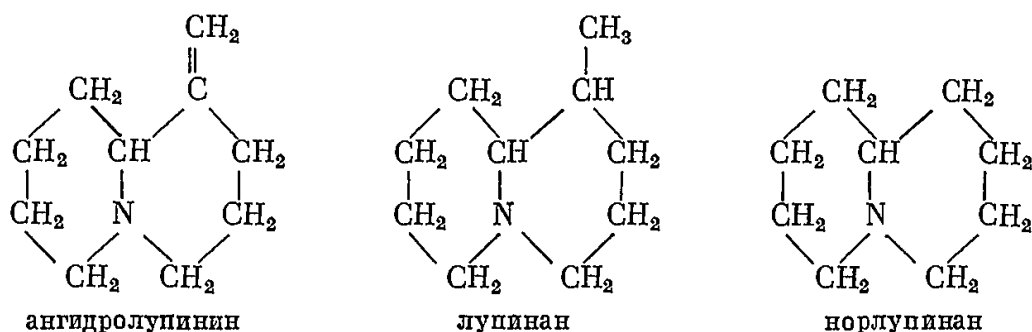


Это приводит нас к выводу, что строение углеродной цепи, имеющей-ся в лупинине, соответствует написанной выше формуле. Для того чтобы перейти от спирта к формуле строения самого лупинина, мы должны ввести в эту цепь еще атом азота и притом так, чтобы образовались два 6-членных кольца. Этому условию удовлетворяет следующая формула лупинина:



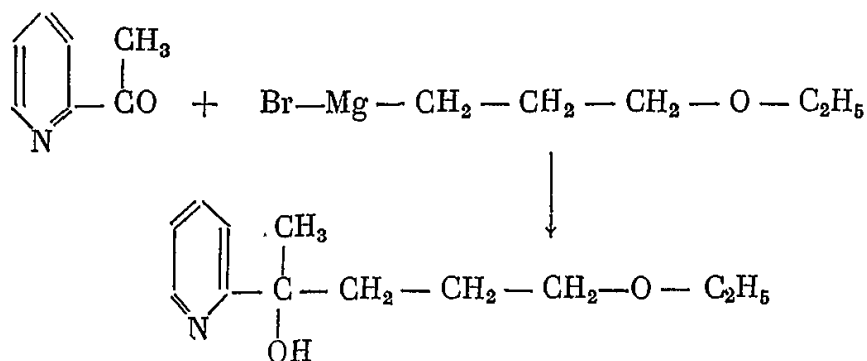
В пользу этой формулы говорит еще целый ряд соображений, на которых мы не будем останавливаться, так как окончательное доказательство ее правильности было дано синтетическим путем.

Синтез лупинана и норлупинана. Исходя из описанной выше формулы, ангидролупинин, лупинан и норлупинан должны иметь строение

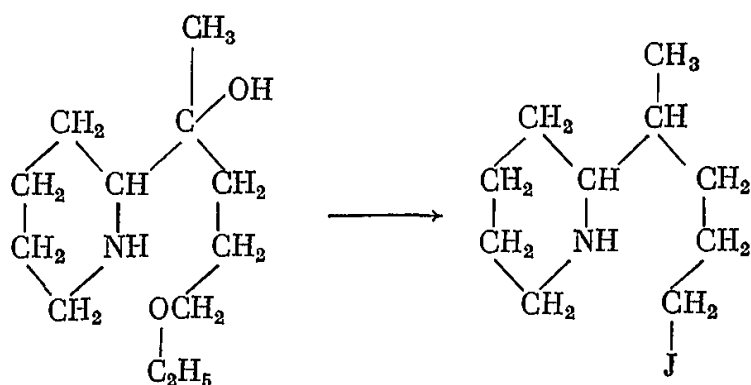


Синтез лупинана был проведен следующим путем (Винтерфельд, 1933).

Исходным продуктом был α -пиридилметилкетон, на который действовали магниорганическим соединением из этоксибромпропана

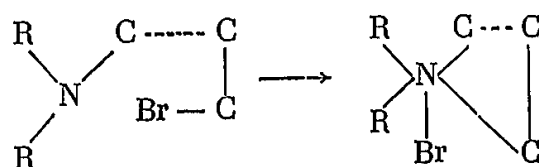


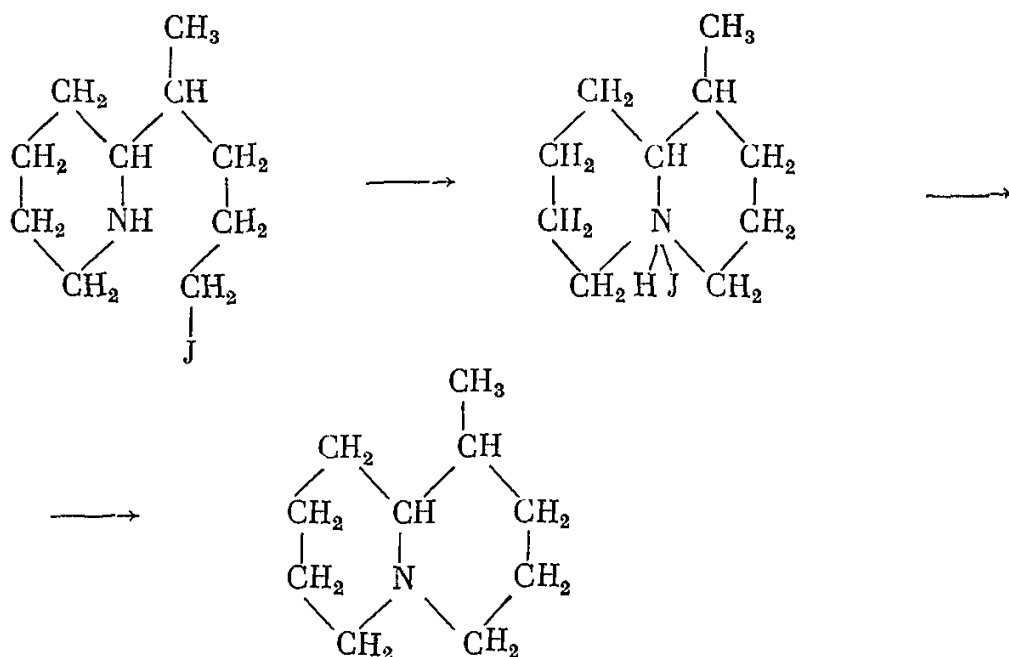
При гидрировании (каталитическом) получилось соответствующее пиперидиновое производное; при действии на него иодистоводородной кислоты происходят омыление группы OC_2H_5 и ее замена на иод; кроме того, одновременно восстанавливается и третичнокарбинольная группа



Образовавшееся таким образом иодированное основание претерпевает самопроизвольно (при стоянии его эфирного раствора на холоду) реакцию замыкания кольца с образованием иодгидрата бидиклического основания¹

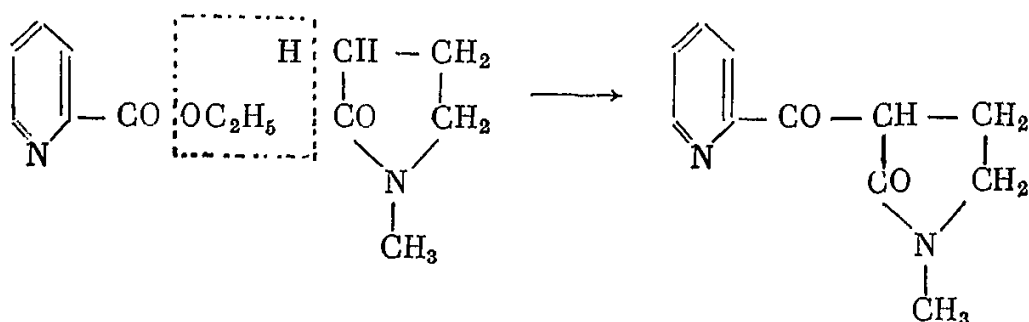
¹ Эта реакция является примером так называемого «интрамолекулярного алкилирования», при котором галогидсодержащее основание действует само на себя алкилирующим образом, так что галогид переходит в ионную форму и связывается с азотом



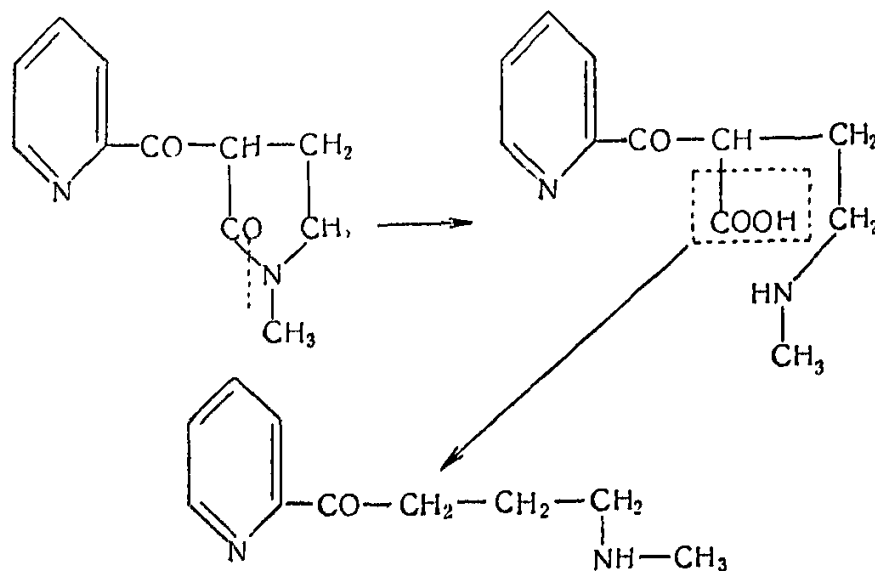


Полученное этим путем основание $C_{10}H_{19}N$ имело темп. кип. $76-77^\circ$ (11 мм) и давало пикрат, темп. пл. 163° , и хлораурат, темп. пл. $142-143^\circ$. При сравнении эти соли оказались вполне идентичными с солями лупинана.

Синтез норлупинана (Винтерфельд, 1933) был проведен несколько иным путем: эфир пиколиновой (α -пиридинкарбоновой кислоты) конденсировался с N-метилпирролидоном

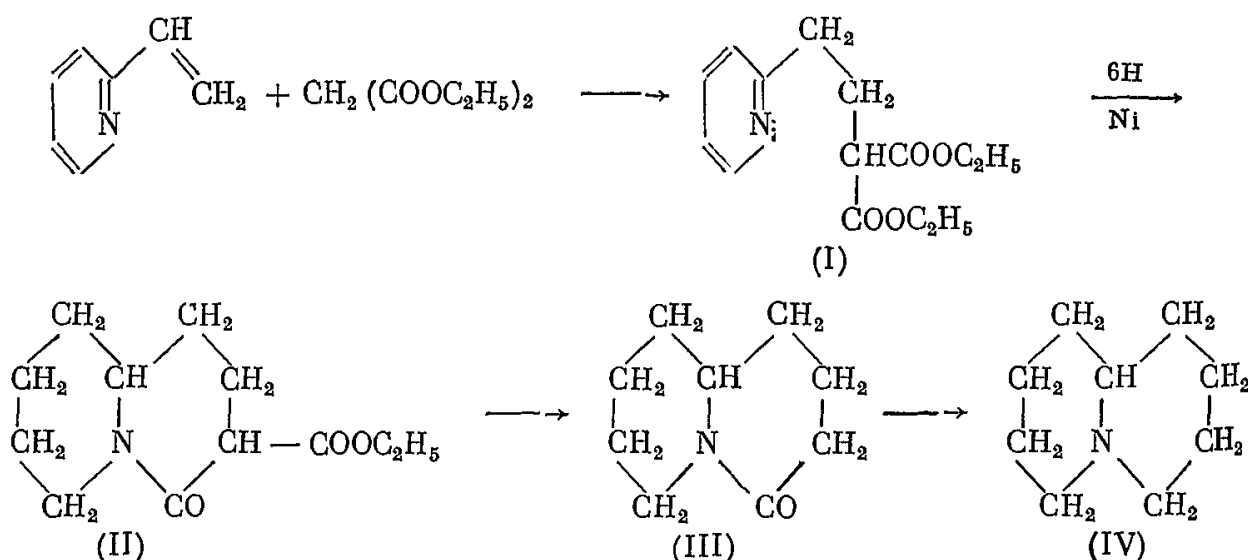


При нагревании с кислотами происходит расщепление лактамного кольца; образующаяся β -кетокислота неустойчива и тотчас же теряет молекулу CO_2

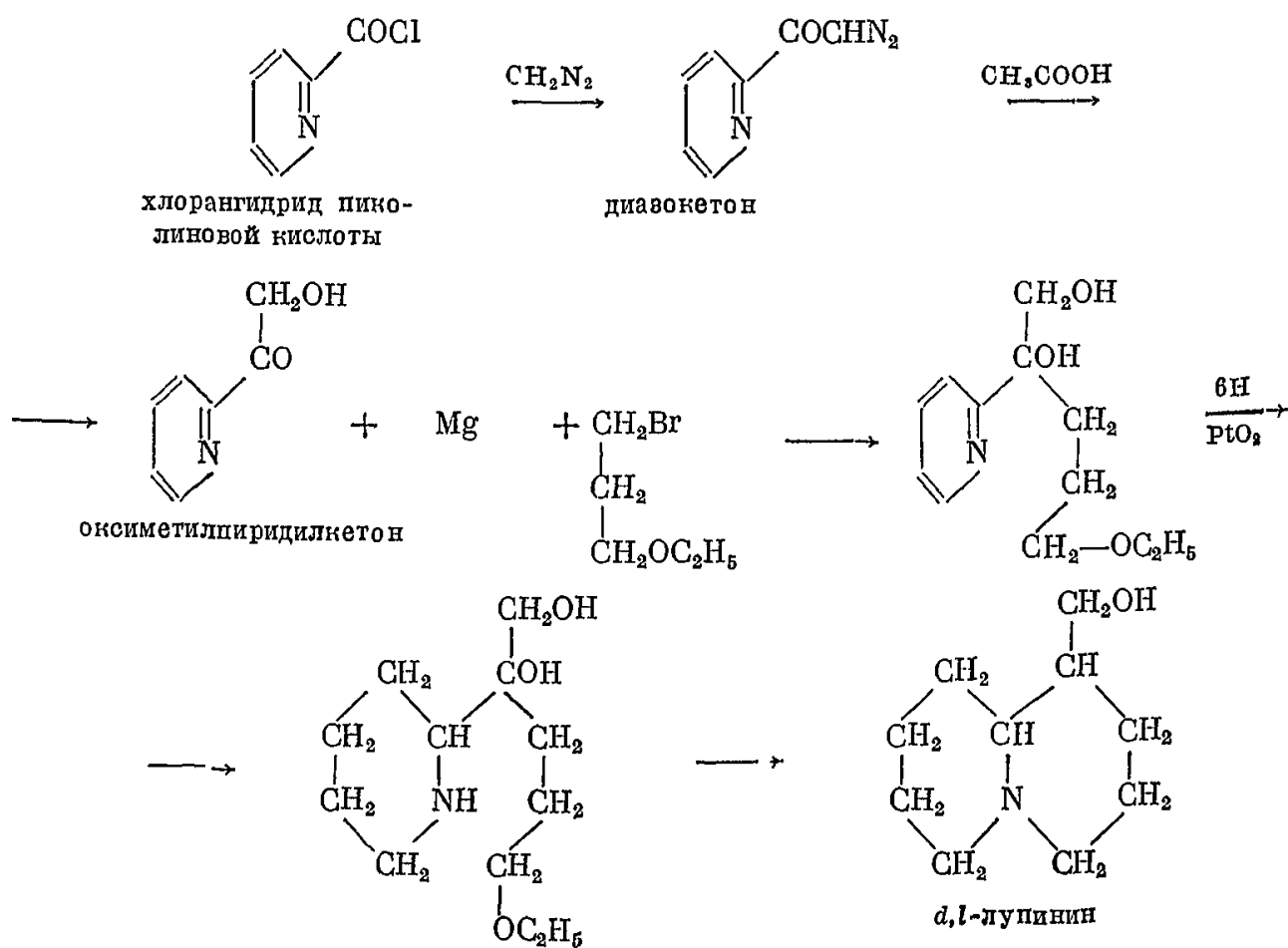


в виде бесцветного масла, темп. кип. $92-93^\circ$ (14 мм), дающего соли (пикрат, темп. пл. 193° , хлораурат, темп. пл. 168° , иодметилат, темп. пл. $333-335^\circ$), идентичные с солями норлупинана, полученного разными путями из лупинина.

Второй синтез норлупинана был проведен в 1949 г. [1] следующим путем: при конденсации 2-винилпиридина и этилмалонового эфира получен β -(2-пиридил)-этилмалоновый эфир (I), при гидрировании которого с Ni-Ренея происходят восстановление пиридинового кольца и циклизация с образованием 3-карбэтокс-4-оксо-норлупинана (II). Последний при омылении превращается в 4-оксо-норлупинан (III), который при последующем восстановлении с меднохромовым катализатором дает норлупинан (IV)



Синтез лупинина [2]. Этот синтез проведен аналогично синтезу лупинана. Различие их состоит в том, что вместо метилпиридилкетона в этом синтезе был применен оксиметилпиридилкетон. Схема синтеза:



Среди синтетически полученных производных лупинина следует отметить эфир *n*-бензойной кислоты и лупинина, названный «лупикаин», обладающий анестезирующим действием. Лупикаин был впервые синтезирован М. М. Кацнельсоном и М. И. Кабачником [3] в 1935 г. Лупикаин представляет собой кристаллическое вещество, темп. пл. 162—163°, трудно растворим в петролейном эфире и воде. Дает хлоргидрат.

Л и т е р а т у р а

1. Boekelheide, Rotschild. J. Am. Chem. Soc., 71, 879 (1949).
2. K. Winterfeld, Cosel. Ar., 278, 70 (C., 1940, II, 56).
3. М. М. Кацнельсон, М. И. Кабачник. Докл. АН СССР, I, 125 (1935).

2. ЦИТИЗИН $C_{11}H_{14}ON_2$

Ц и т и з и н был открыт Скотт-Грейем в 1862 г. В совершенно чистом виде его получили Гуземан и Мармэ в 1865 г. Строение его изучали главным образом Партейль, Фрайнд, Юинс, а затем Шпет и Инг, которым и удалось установить его строение.

Цитизин встречается в многочисленных растениях семейства бобовых—*Leguminosae*, а именно: в разных видах *Sophora*, *Ulex*, *Baptisia*, *Genista* и др.¹

Содержание его колеблется от 3% (в *Sophora tomentosa*) до 1,03% (в *Ulex europaeus*). Поэтому он неоднократно вновь открывался и описывался под разными новыми названиями: «улексин», «софорин», «баптитоксин». Его *N*-метильное производное (метилцитизин) было обнаружено в растении *Leontice thalictrum* (сем. барбарисовых—*Berberidaceae*), а также (1934) в *Thermopsis lanceolata* R. Br., *T. rhombifolia* (Watt) Richards и в *Genista tinctoria* (*Leguminosae*).

Физические свойства

Ц и т и з и н — кристаллизуется из ацетона в ромбических призмах, темп. пл. 153°, темп. кип. 218° (2 мм), $[\alpha]_D = -119^\circ$ (в водном растворе).

Растворим в воде, спирте, ацетоне и хлороформе, трудно растворим в бензоле и эфире.

М е т и л ц и т и з и н $C_{12}H_{16}ON_2$ — кристаллизуется из ацетона в иглах, темп. пл. 134°, $[\alpha]_D = -234^\circ$ (в водном растворе). Вращение сильно меняется в зависимости от растворителя и концентрации. Растворимость его в общем больше, чем у самого цитизина.

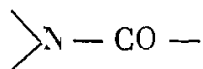
Химические свойства и строение

Ц и т и з и н — довольно сильное двухкислотное основание, причем один из атомов азота имеет очень слабые основные свойства. Дает ряд кристаллических солей, например: монохлоргидрат $C_{11}H_{14}ON_2 \cdot HCl + H_2O$ и дихлоргидрат $C_{11}H_{14}ON_2 \cdot 2HCl + 3H_2O$. Нитрат $C_{11}H_{14}ON_2 \cdot$

¹ Многие из этих указаний пуждаются в проверке, так как часто авторы ограничивались качественными цветными реакциями.

$\text{HNO}_3 + \text{H}_2\text{O}$, $[\alpha]_D = -81^\circ$, довольно трудно растворим в спирте и может применяться для очистки алкалоида.

Кислород находится в неактивной форме, неспособной к реакциям. Поэтому весьма вероятно, что в цитизине один из атомов азота находится в виде лактамной группировки



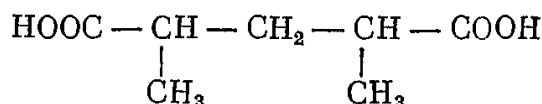
Второй атом азота является вторичным и дает кислотные производные (бензойное, ацетильное и др.). При действии CH_3J получается N-метилцитизин.

Строение цитизина. Выяснение строения цитизина было достигнуто путем изучения течения гофманского распада как самого цитизина, так и тетрагидродезоксцитизина $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{N}_2$, получающегося при его электролитическом восстановлении.

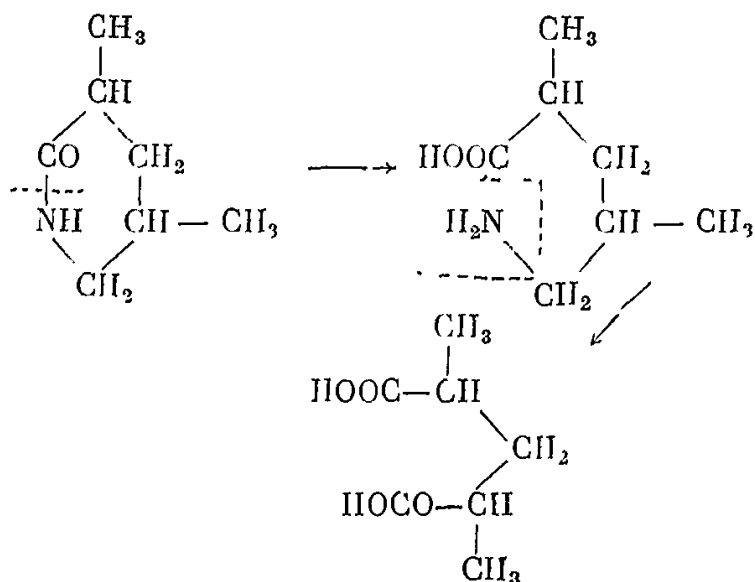
При проведении гофманского распада цитизина в обычных условиях оказалось, что получающееся дес-основание очень легко полимеризуется; поэтому был применен метод каталитического гидрирования после каждой стадии. Таким образом, из подметилата метилцитизина был получен дигидро-дес-N-диметилцитизин, подметилат которого после распада [с отщеплением $\text{N}(\text{CH}_3)_3$] и нового гидрирования дал тетрагидрогемицитизилеи

$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ON}$, в котором остался только слабоосновной азот группы $\text{N} - \text{CO}$.

При окислении этого вещества озоном получилось вещество $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{ON}$ лактамного характера, давшее при омылении соляной кислотой соответствующую аминокислоту $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$. Последняя при окислении перманганатом дала σ, α' -диметилглутаровую кислоту

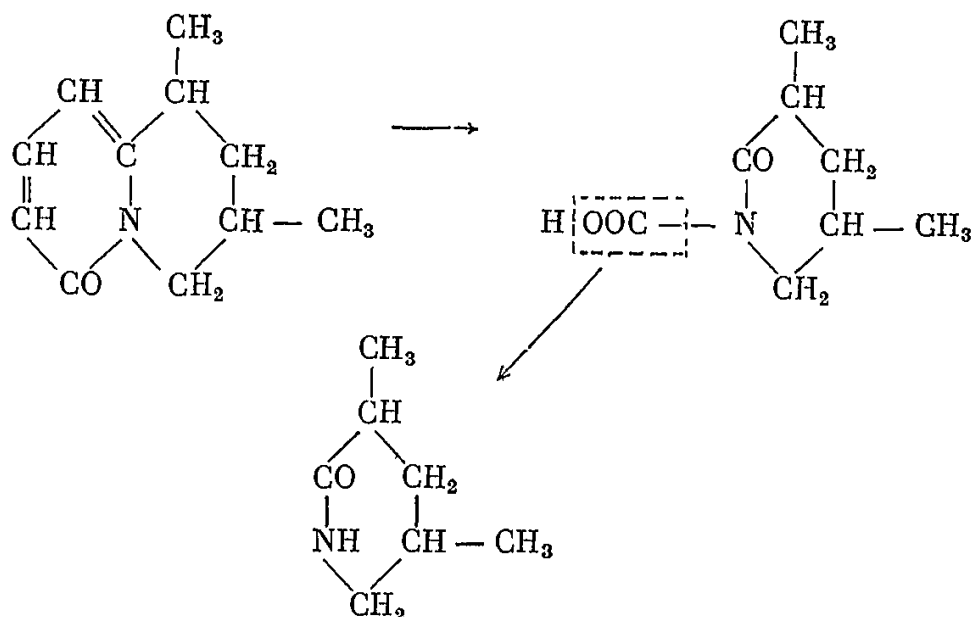


Ясно, что это последнее вещество образовалось из аминокислоты $\text{C}_7\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$ при отщеплении аммиака, и можно представить себе ее строение следующим образом:

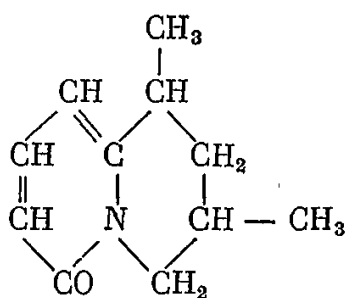


Так как лактам $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{ON}$ образовался из тетрагидрогемицитизилена $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ON}$ путем отщепления 4 углеродных атомов и так как имеется ряд данных, указывающих, что слабоосновной азот стоит одновременно в двух

кольцах, то для перехода к тетрагидрогемицитизилу мы можем дополнить формулу лактама $C_7H_{13}ON$ так, чтобы образовалось второе кольцо:



Установив таким образом формулу тетрагидрогемицитизилена, получившегося путем двукратного гофманского распада



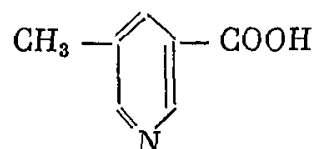
оставалось установить, каким путем второй атом азота входит в эту молекулу, для чего необходимо было выяснить природу той кольцевой системы, в строении которой этот азот участвует.

Для этого гофманский распад был проведен с другой стороны молекулы, т. е. с разрушением той кольцевой системы, которая сохранилась в тетрагидрогемицитизиле, и с сохранением той, которая в тетрагидрогемиосновании разрушена. Для этого в качестве исходного продукта был взят упомянутый выше тетрагидродезокситизин $C_{11}H_{18}N_2$. В этом вторично-третичном основании вторичный атом азота $>NII$ был защищен путем получения ацетильного производного и не участвовал в дальнейших реакциях распада. Благодаря этому та кольцевая система, выяснение природы которой нас как раз интересует, осталась незатронутой. Гофманский распад ацетилированного тетрагидродезокситизина, с гидрированием промежуточных дес-оснований, привел после 3-кратного повторения¹ к отщеплению триметиламина и образованию ацетильного производного — вторичного основания $C_{11}H_{16}(N-CO-CH_3)$, а после омыления — к самому основанию $C_{11}H_{16}NH$.

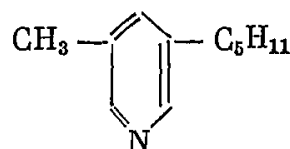
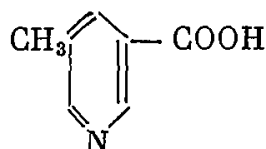
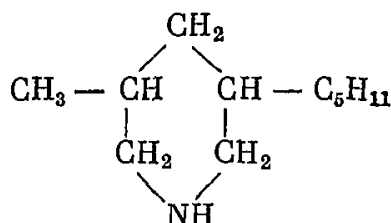
Для выяснения природы последнего оно было подвергнуто дегидрированию, причем отщепилось 6 атомов водорода с образованием

¹ Этот факт доказывает, что третичный азот (тот, который в самом цитизиле неактивен и связан в виде $N-CO$ -группы) действительно стоит в узловой точке двух конденсированных колец.

основания $C_{11}H_{11}N$ пиридинового характера, которое при окислении дало β -метилникотиновую кислоту

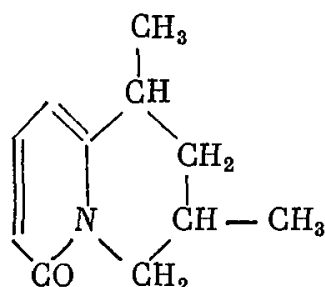


Сравнивая состав этой кислоты с составом окислявшегося основания, легко видеть, что карбоксильная группа получилась путем окисления группы C_5H_{11} до $COOH$. Таким образом, основание $C_{11}H_{11}N$ должно быть 3-метил-5-амилпиридином, а продукт гофманского распада — соответствующим пиперидиновым производным

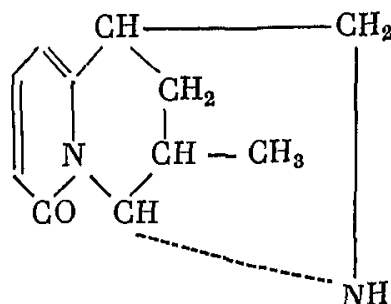
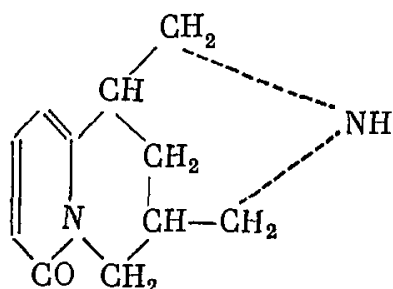


Таким образом, не выясненная до сих пор часть молекулы цитизина оказывается пиперидиновым кольцом.

Принимая во внимание наличие в цитизине ранее доказанной структуры

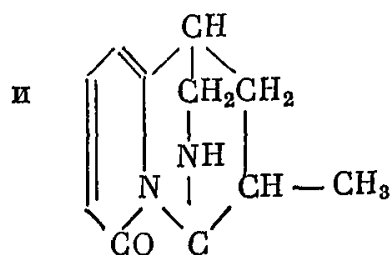
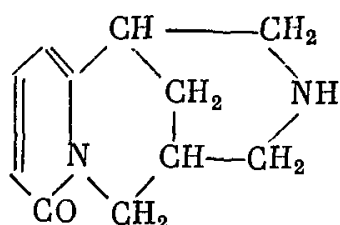


мы видим, что второй атом азота должен быть введен в нее так, чтобы образовалось новое пиперидиновое кольцо. Такое соединение азота с остатком молекулы может быть сделано только двумя способами, а именно:



так как все другие способы присоединения этого атома азота приводят к 5- или 4-членным циклам.

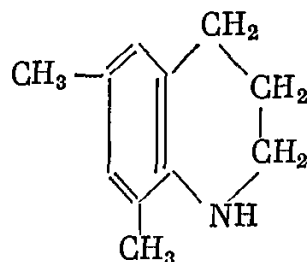
Окончательный выбор между формулами



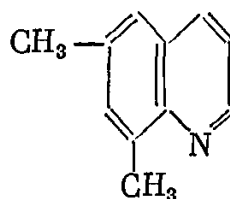
(II)

для цитизина был сделан в пользу формулы (I) на том основании, что при окислении цитизина никогда не удавалось получить метилянтарную (или β -метилглутаровую) кислоту, образования которой следовало ожидать по формуле (II), а получались только янтарная или глутаровая кислоты, образование которых согласуется с формулой (I).

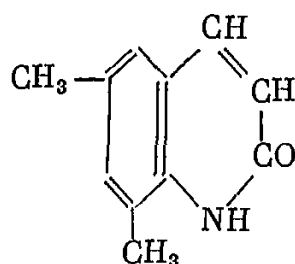
Переход от цитизина к хинолиновым производным. Цитизин претерпевает очень интересное превращение при нагревании с иодистым водородом. При этом один атом азота отщепляется в виде аммиака, и получаются два основания, названные α -цитизолином, имеющим состав $C_{11}H_{11}ON$, и β -цитизолином состава $C_{11}H_{11}N$. При восстановлении спиртом и натрием α -цитизолин переходит в α -цитизолидин $C_{11}H_{15}N$. α -Цитизолидин был идентифицирован с 6,8-диметилтетрагидрохинолином



тогда как β -цитизолин $C_{11}H_{11}N$ оказался идентичным с 6,8-диметилхинолином



α -Цитизолин является соответствующим хинолоном



Все эти вещества были получены синтетически.

Фармакологические свойства и применение в медицине

Цитизин по своему действию близок к никотину и также относится к группе так называемых «ганглионарных ядов». Отличается от никотина меньшей токсичностью и главным образом меньшим парализующим влиянием на ганглии. Малые дозы алкалоида сильно возбуждают дыхание и повышают кровяное давление; большие дозы угнетают дыхание, и смерть животных наступает при явлениях паралича и последующего прекращения кровообращения. Цитизин впервые предложен для медицинского применения в СССР (М. Д. Машковский) в качестве стимулятора дыхания и кровообращения, полностью заменяющего лобелин. Он применяется также для определения скорости кровотока. Для медицинской практики цитизин выпускается в виде водного раствора (0,15%) под названием «цититон».

3. АНАГИРИН $C_{15}H_{20}ON_2$

Анагирин был выделен Партейлем и Спасским в 1895 г. из семян растения *Anagyris foetida* L. (сем. бобовых—*Leguminosae*). Его присутствие было в 1934 г. доказано А. П. Ореховым, Е. Л. Гуревич и С. С. Норкиной в растении термопсисе ланцетовидном — *Thermopsis lanceolata* R. Br., в 1935 г. анагирин был найден А. П. Ореховым и Н. Ф. Проскурниной в *Ammodendron Conollyi* Bge, а в 1937 г. в *Genista tinctoria* L. С. С. Норкиной, Т. Н. Наркузовым и А. П. Ореховым.

Выделенный из *Thermopsis rhombifolia* (Nutt.) Richards и из *Lupinus macounii* Rydb. новый алкалоид ромбинин, а также открытый в *Lupinus caudatus* Kel. монолупин оказались идентичными с анагирином.

Физические свойства

Анагирин до сих пор не удалось получить в кристаллическом виде, он представляет собой аморфную, стекловидную массу, темп. кип. 210—215° (4 мм), $[\alpha]_D = -165,3^\circ$. Легко растворим в обычных органических растворителях за исключением петролейного эфира. В горячей воде растворим меньше, чем в холодной, так что насыщенные на холоду растворы мутнеют при нагревании.

Химические свойства и строение

Анагирин является довольно слабым однокислотным основанием, дающим ряд хорошо кристаллизующихся солей. Особенно характерен перхлорат $C_{15}H_{20}ON_2 \cdot HClO_4$ (темп. пл. 270—271°), который трудно растворим в холодной воде и может служить для отделения анагирина от сопутствующих ему алкалоидов.

Анагирин при действии CH_3J дает только моноидметилат $C_{15}H_{20}ON_2 \cdot CH_3J$.

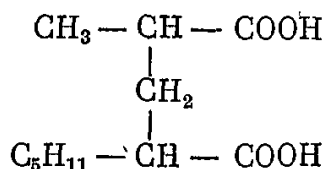
Таким образом, один из атомов азота имеет третичный характер, а второй находится в неактивной, индифферентной форме. Кислородный атом тоже имеет индифферентный, неактивный характер. Эти факты указывают на то, что в анагирине должна иметься группировка >N—CO— .

Строение анагирина. Выяснение строения анагирина было проведено путем гофманского распада с каталитическим гидрированием промежуточных стадий¹.

Из иодметилата анагирина обычным путем получается дигидродесметиланагирин $C_{16}H_{26}ON_2$. После трехкратного повторения этой реакции происходит отщепление одного атома азота [в виде $N(CH_3)_3$] и образование гексагидрогемианагирилена $C_{15}H_{23}ON$. При окислении последнего озоном происходит отщепление четырех углеродных атомов с образованием вещества $C_{11}H_{21}ON$, имеющего характер лактама. Последний при гидролизе и окислении дает жидкую двуосновную кислоту $C_{11}H_{20}O_4$, которая была (при помощи ее кристаллического имида,

¹ Как мы увидим далее, анагирин $C_{15}H_{20}ON_2$ содержит две двойные связи, однако эти связи гидрируются довольно трудно и только при повышенной температуре.

имеющего темп. пл. 52—54°) идентифицирована с α -метил- α' -амилглутаровой кислотой

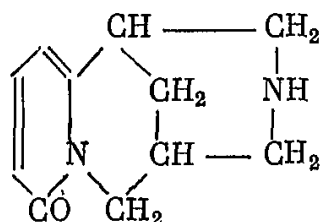


полученной синтетически.

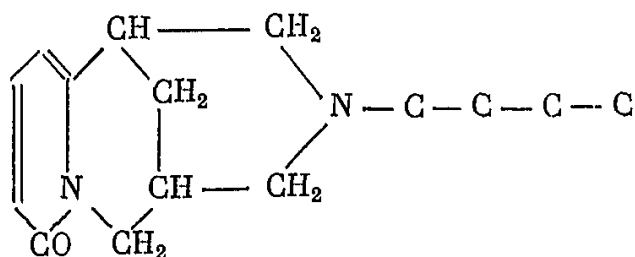
Мы видим, таким образом, что все течение распада совершенно аналогично тому, что происходит в случае цитизина; только здесь в конце получается метиламилглутаровая кислота $C_{11}H_{20}O_4$ вместо диметилглутаровой кислоты $C_7H_{12}O_4$. Как оба исходных алкалоида $C_{11}H_{14}ON_2$ и $C_{15}H_{20}ON_2$, так и конечные продукты их распада $C_7H_{12}O_4$ и $C_{11}H_{20}O_4$ отличаются между собой на группу C_4H_8 .

Аналогичное строение кислот, получаемых в результате распада, приводит нас к выводу, что анагирин отличается от цитизина тем, что к последнему присоединена еще цепь из четырех атомов углерода и притом так, что она связана со вторым (основным) азотом. В самом деле, тогда как цитизин является вторичным основанием, анагирин имеет третичный характер.

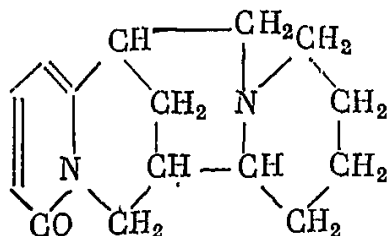
Исходя из формулы цитизина



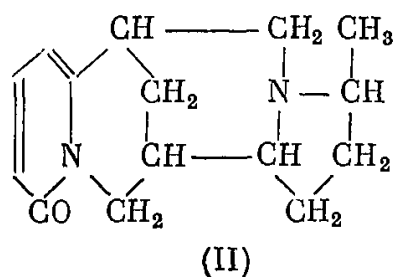
и присоединяя к вторичному азоту цепь $-\text{C}-\text{C}-\text{C}-\text{C}-$, мы получаем строение



Для того чтобы закончить эту формулу, четырехчленная цепь должна соединиться с одним из соседних углеродных атомов, что возможно, очевидно, двумя способами — с образованием или 5-, или 6-членного цикла

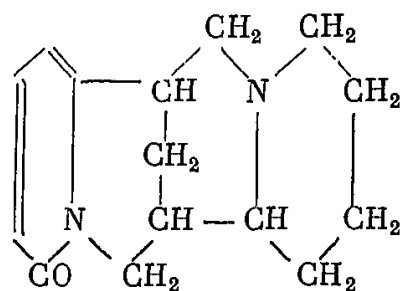


(I)

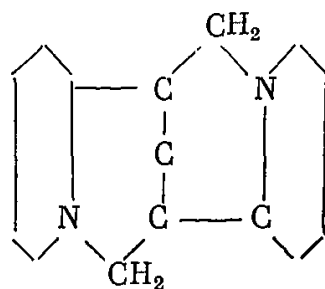


Так как анагирин при энергичном восстановлении дает спартеин $C_{15}H_{26}N_2$, строение которого соответствует схеме (см. далее), то формула (I) является наиболее вероятным выражением строения анагирина.

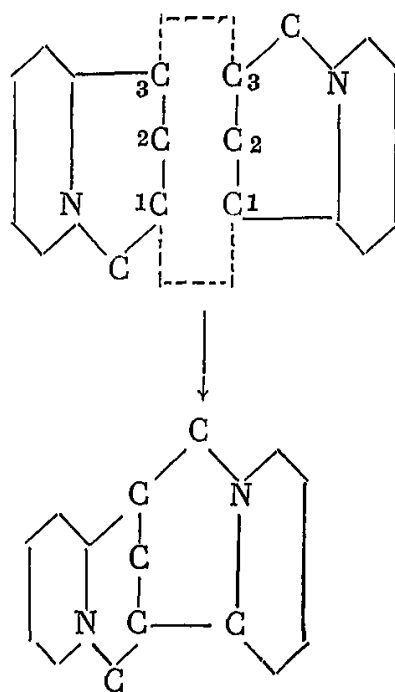
Если переписать формулу (I) в несколько ином виде



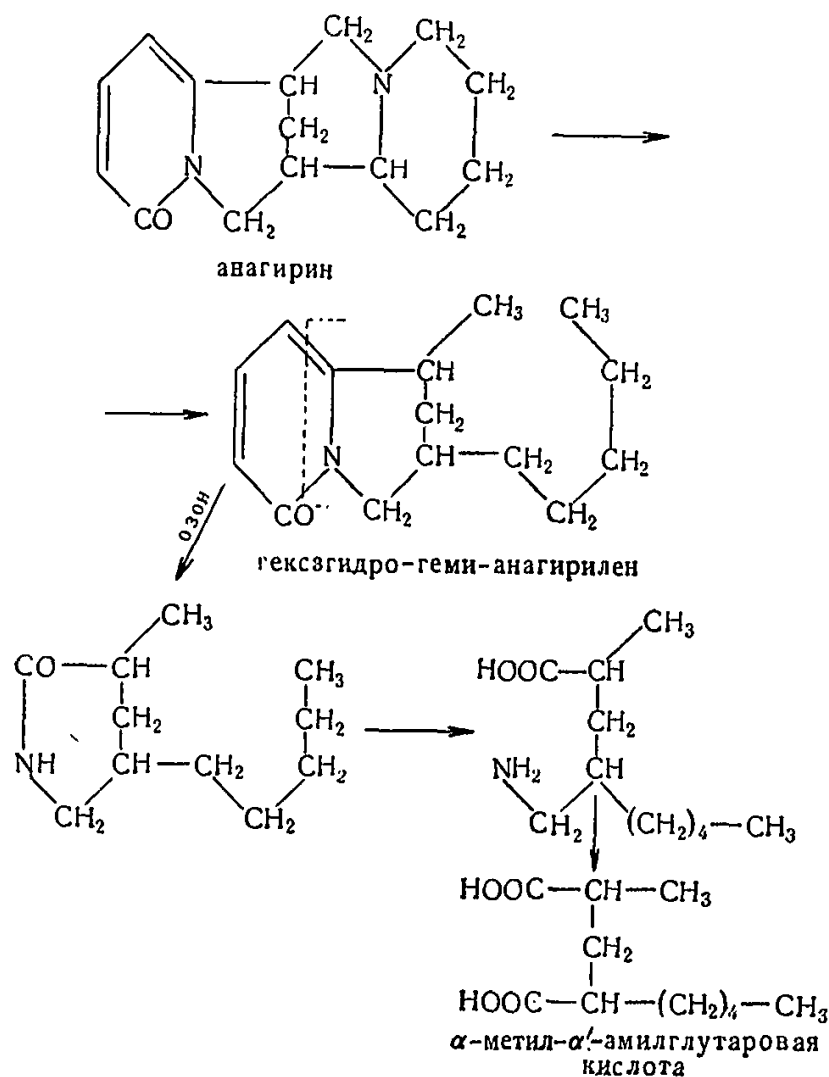
го легко видеть, что строение ее скелета совершенно симметрично



и составлено из двух хинолизидиновых (лупинановых) колец, конденсированных между собой в 1,3-положении так, что С-атомы 1, 2, 3 обеих формул сливаются



Исходя из написанной выше формулы анагирина, весь ход его распада может быть изображен следующей схемой:



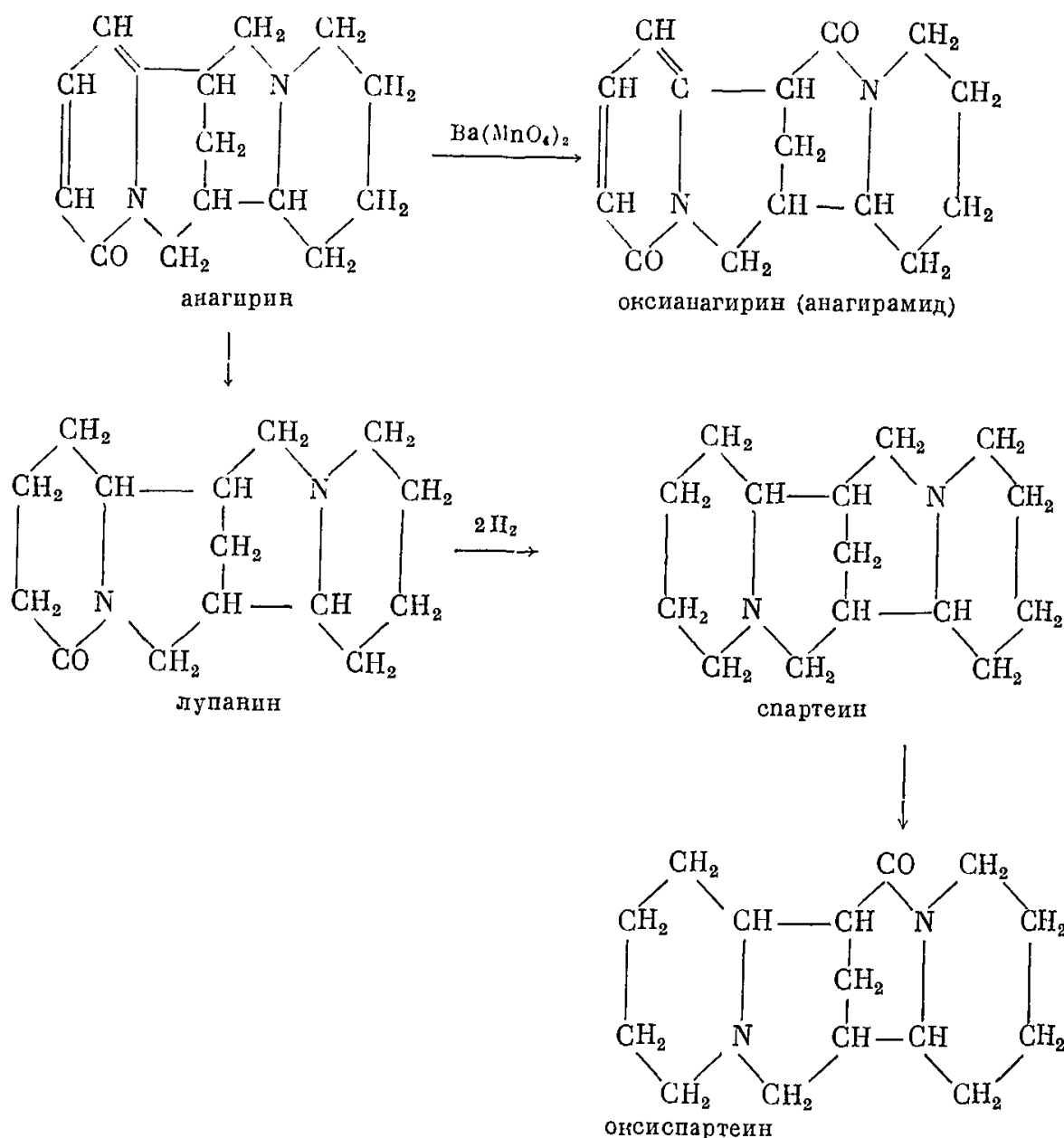
Продукты восстановления анагирина. Изучение продуктов гидрирования анагирина дало чрезвычайно ценные результаты, так как позволило установить его связь с двумя другими алкалоидами этой группы.

Подвергая анагирин $C_{15}H_{20}ON_2$ каталитическому гидрированию (в присутствии платины при повышенной температуре)¹, можно присоединить к нему 4 атома водорода с образованием вещества, имеющего состав $C_{15}H_{24}ON_2$, оказавшегося идентичным с алкалоидом лупанином (см. ниже).

Далее при энергичном электролитическом восстановлении происходит не только гидрирование двойных связей, но и удаление кислорода и его замена двумя атомами водорода, так что получается вещество состава $C_{15}H_{26}N_2$. Это основание оказалось идентичным с другим природным алкалоидом, выделенным из различных растений сем. *Leguminosae* и носящим название **спартеина**.

Анагирин при окислении при помощи $Ba(MnO_4)_2$ переходит в оксианагирин [1]. Последний при гидрировании превращается не в анагирин, а в *d*-оксиспартеин

¹ При обычной температуре анагирин в этих условиях не гидрируется.



Л и т е р а т у р а

1. F. Galinovsky, Stern. Ber., 77, 132 (1944).

4. ЛУПАНИН $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ON}_2$ И ДИ-N-ОКИСЬ ЛУПАНИНА (ТРИЛУПИН) $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$

Лупанин встречается в природе как в виде оптически активной, так и рацемической формы.

Правовращающий лупанин был открыт Эйхгорном еще в 1867 г., тогда как рацемический лупанин был найден Солдани в 1892 г.

Правовращающий лупанин находится вместе с рацемической формой в семенах белого лупина — *Lupinus albus* L., а рацемический — в семенах *Lupinus angustifolius* L., *L. perennis* и *L. termis* (*Lupinus Kingii* Wats содержит только правовращающий лупанин).

Лупанин выделен А. П. Ореховым и С. С. Поркиной в 1937 г. из ракитника кавказского — *Cytisus caucasicus* Grossh. Алкалоид — гидроромбинин, выделенный Манске из *Lupinus macounii* Rydb., оказался идентичным с *l*-лупанином.

Левовращающий лупанин может быть получен из рацемата путем расщепления при помощи камфорсульфоновой кислоты¹. Трилупин был выделен из *Lupinus Barbiger* S. Wats.

Физические свойства

Оптически активные лупанины — трудно кристаллизующиеся вещества, темп. пл. 44° , темп. кип. $210\text{—}215^\circ$ (10 мм) или $185\text{—}186^\circ$ (0,08 мм), $[\alpha]_D = \pm 83^\circ$. Легко растворимы в воде и в обычных органических растворителях; несколько труднее в петролейном эфире.

Рацемический лупанин хорошо кристаллизуется из петролейного эфира и имеет темп. пл. $99\text{—}100^\circ$. Легко растворим в воде и обычных органических растворителях.

Ди-N-окись лупанина (трилупин) — кристаллизуется с двумя молекулами H_2O , темп. пл. гидратной формы 127° , безводного основания 252° , $[\alpha]_D = +63,7^\circ$.

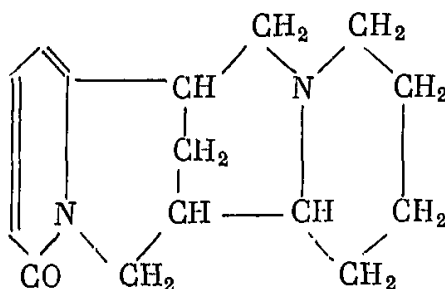
Химические свойства и строение

Лупанин является довольно сильным, однокислотным основанием и дает ряд хорошо кристаллизующихся солей, например: пикрат, хлоргидрат и др.

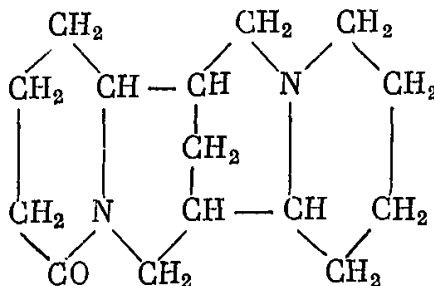
Второй атом азота и кислород находятся в неактивной, нереакционно-способной форме, что указывает на наличие в лупанине группы >N—CO— .

Строение лупанина. Долгое время все попытки проникнуть в строение лупанина оставались безуспешными, так как при всех предпринимавшихся для этого реакциях распада он или получался неизменным обратно, или же полностью разрушался. Только сравнительно недавно удалось добиться некоторых результатов, проливающих свет на строение этого алкалоида.

Прежде всего отметим, что (как это уже указывалось выше) лупанин был получен при каталитическом гидрировании алкалоида анагирина $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{ON}_2$. Он, таким образом, является тетрагидропроизводным анагирина. Если исходить из хорошо обоснованной формулы анагирина



то лупанин должен иметь строение



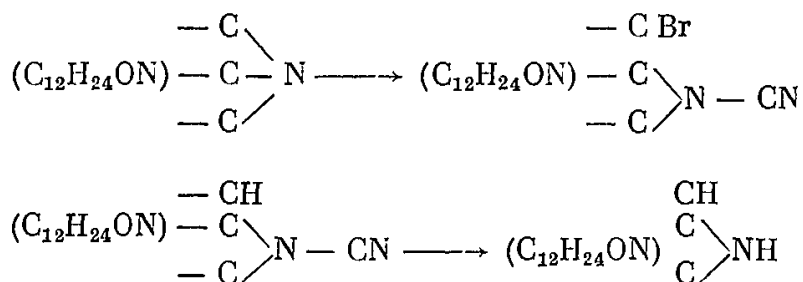
¹ Описанное ранее расщепление при помощи тиопанатов (роданидов, $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ON}_2 \cdot \text{HCNS}$ при проверке оказалось не соответствующим действительности.

При восстановлении лупанина подистоводородной кислотой был получен спартеин $C_{15}H_{26}N_2$ (см. ниже главу о спартеине), что устанавливает близкую структурную связь между этими алкалоидами¹.

Дальнейший путь исследования лупанина (который еще не доведен до конца) был предпринят при помощи брауновского распада (с бромцианом)². При действии этого вещества (в бензольном растворе) получается, с разрывом кольца, лупанинбромцианамид $C_{15}H_{24}ON_2(CNBr)$.

При восстановлении этого вещества происходит замена брома на водород, и образуется лупанинцианамид $C_{15}H_{25}ON_2(CN)$. Это вещество при омылении и отщеплении CO_2 дает вторичное основание $C_{15}H_{26}ON_2$ с раскрытым кольцом. Дальнейшее изучение этого вещества даст, вероятно, ценные данные для выяснения и подтверждения указанной выше структуры.

Ход реакции может быть изображен схемой



При окислении лупанина перекисью кальция он переходит в трилупин. Таким образом, трилупин является ди-N-окисью лупанина.

5. МАТРИН $C_{15}H_{24}ON_2$ И N-ОКИСЬ МАТРИНА $C_{15}H_{24}O_2N_2$

М а т р и н был выделен Нагаи в 1899 г. из корней растения *Sophora flavescens* Ait. (*Sophora angustifolia*), имеющего большое применение в китайской и японской народной медицине и известного под китайским названием «ку-сенг» или японским «матаригуза» и «курара».

Из этого же растения в 1937 г. был выделен второй алкалоид — N-окись матрина [1].

Дальнейшее изучение матрина велось главным образом Кондо [2,3].

В 1933 г. этот же алкалоид был найден А. П. Ореховым и Н. Ф. Проскурниной [4] в одном из среднеазиатских видов софоры, а именно: в *Sophora pachycarpa* С. А. М.³ (как в траве, так и в семенах).

Физические свойства

М а т р и н — в зависимости от условий его кристаллизации может быть получен в четырех полиморфных формах, а именно:

1) α -форма — иглы или длинные плоские призмы, темп. пл. 76° ; получается вместе с δ -формой при кристаллизации матрина из петролейного эфира при 10° ;

¹ Вопрос о том, получается ли при сильном восстановлении лупанина (при помощи HJ при 250°) лупинан $C_{10}H_{19}N$, является спорным и некоторыми авторами отрицается и объясняется загрязнением примененного лупанина некоторым количеством лупинана.

² При попытке проведения гофманского распада происходит отщепление CH_3ON и получается снова лупанин.

³ Первоначально, ввиду некоторых отличий алкалоида, полученного этими авторами, от описания матрина, данного Кондо, они считали это вещество за новый алкалоид, получивший название «софокарпидина». Однако непосредственное сравнение с образцом матрина показало идентичность обоих оснований, так что название софокарпидин может быть отброшено.

2) β -форма — короткие призмы, темп. пл. 87° ; получается, если вести кристаллизацию при $20-22^\circ$;

3) γ -форма — густое масло; получается при перегонке матрина в вакууме; при стоянии переходит в α -форму;

4) δ -форма — листочки или призмы, темп. пл. 84° ; получается рядом с α -формой при кристаллизации из петролейного эфира при 10° .

Все эти формы взаимно превратимы, дают совершенно идентичные соли и имеют одинаковое удельное вращение $[\alpha]_D = -39,11^\circ$ (в водном растворе); $n_D^{85} = 1,52865$; $d_4^{25} = 1,0888$.

Матрин легко растворим в эфире, спирте, хлороформе, бензоле и в холодной воде, довольно трудно в петролейном эфире. Растворимость в горячей воде меньше, чем в холодной.

Н-О к и с ь м а т р и н а — кристаллизуется из ацетона, темп. пл. $162-163^\circ$ (гидратная форма); $[\alpha]_D = +48,2^\circ$ (безводная); плавится при $206-207^\circ$.

При восстановлении N-окись матрина переходит в матрин и, наоборот, при действии H_2O_2 на матрин получается N-окись матрина.

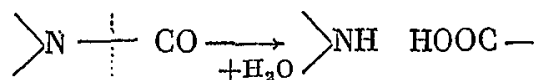
Химические свойства и строение

Матрин довольно сильное монокислотное, третичное основание, дающее моноидометилат $C_{15}H_{24}ON_2 \cdot CH_3J$ и ряд хорошо кристаллизующихся солей, например хлороплатинат и др.

Второй азот и кислород находятся в индифферентной неактивной форме. При попытке расщепить матрин по гофманскому методу он возвращается неизменным.

Особенно важным свойством матрина, которым он резко отличается от всех остальных алкалоидов ряда $C_{15}H_xON_2$, является его способность при действии щелочей молекулу воды, давая так называемую матриновую кислоту $C_{15}H_{26}O_2N_2$.

Эта кислота является в то же время вторично-третичным основанием; ее образование происходит, очевидно, за счет разрыва лактамной группы, имеющейся в этом алкалоиде¹,



При нагревании с уксусным ангидридом матриновая кислота переходит в матрин.

При перегонке хлоргидрата матриновой кислоты с цинковой пылью была получена сложная смесь оснований, из которых удалось выделить два индивидуальных вещества:

а) основание $C_{10}H_{19}ON$, темп. кип. $188-189^\circ$, оказавшееся идентичным с β -лупином;

б) кристаллическое основание $C_{15}H_{26}N_2$, темп. пл. 76° , изомерное со спартеином, названное матридином [5]. В последнее время матридин был получен при гидрировании матрина в растворе диоксана с $CuCr_2O_4$ при комнатной температуре и под давлением.

Далее Кондо подробно исследовал перегонку калиевой соли матриновой кислоты с натронной известью. Из образовавшейся при этом сложной

¹ Как мы уже указывали выше, наличие такой группы мы допускаем и у других алкалоидов этого ряда (цитизин, анагирин, лупанин и др.); однако только в случае матрина мы имеем экспериментальное доказательство ее существования, так как все прочие алкалоиды этой группы к такому омылению не способны.

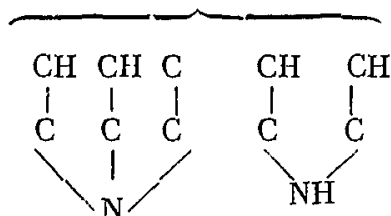
смеси оснований он выделил два вещества, названные α - и β -матринидином и имеющие следующие свойства:

1) α -Матринидин $C_{12}H_{20}N_2$; темп. кип. $132-134^\circ$ (6 мм), $[\alpha]_D = -18,75^\circ$, $d_4^{15} = 1,0211$; $n_D = 1,52828$. Двукислотное, вторично-третичное основание. Содержит одну двойную связь и дает при восстановлении дигидроматринидин.

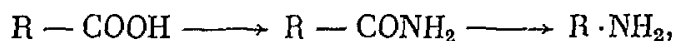
2) β -Матринидин $C_{13}H_{20}N_2$; темп. кип. $174-176^\circ$ (6 мм), $[\alpha]_D = +1,68^\circ$, $d_4^{15} = 1,0836$, $n_D = 1,56208$. Монокислотное, вторично-третичное основание.

α -Матринидин дает при перегонке с цинковой пылью основание $C_{10}H_{19}N$, идентичное с β -лупинаном. С β -матринидином был проведен гофманский распад с гидрированием промежуточных продуктов, приведший в конечном итоге к образованию дес-триметилноктагидрометил- α -матринидина $C_{16}H_{30}N_2$, в котором оба азота стоят уже в открытой цепи, так как это вещество при дальнейшем распаде его диодметилата дает безазотистое вещество [с отщеплением $2N(CH_3)_3$]. Это показывает, что вскрытию подверглись в общей сложности 3 кольца, т. е. что один азот стоит в узловой точке двух колец, а второй (вторичный) — в одном кольце.

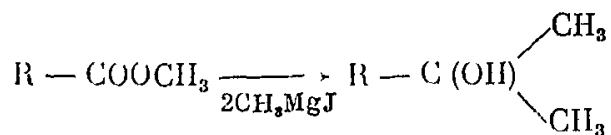
В β -матринидине мы имеем, следовательно, группировку



Далее, исходя из матриновой кислоты, изучались ее переход в амид и распад последнего под действием $NaBrO$ с образованием соответствующего амина

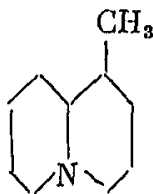


а также действие магнийиодметила на эфир этой же кислоты, причем получили соответствующий третичный спирт



наряду с продуктом отщепления от него воды. Все эти реакции не привели, однако, до сих пор к каким-либо результатам, позволяющим сделать окончательные выводы.

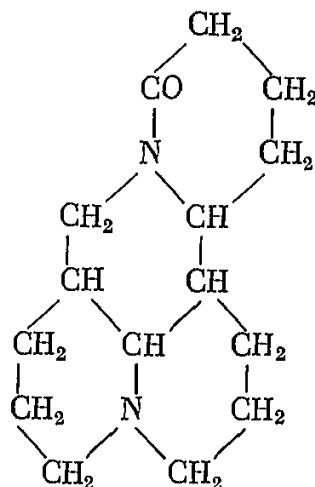
Единственным положительным указанием, показывающим существование структурной связи между матрином и рассмотренными алкалоидами, является получение из него лупинана



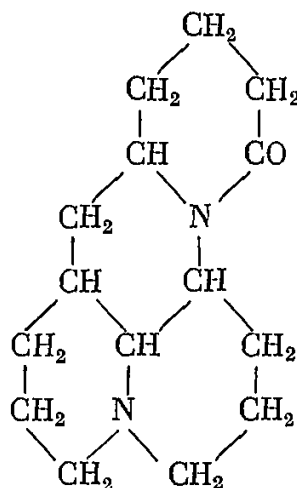
Однако, принимая во внимание, что это вещество было получено при пирогенетической реакции (перегонка с цинковой пылью или с известью), к ее результатам нужно относиться с осторожностью, так как известно,

что такие реакции часто ведут к глубоким перегруппировкам первоначального скелета.

В результате всех работ, касающихся строения матрина, Кондо считает наиболее вероятными две следующие формулы [2, 3].



или



Л и т е р а т у р а

1. E. Ochiai, R. Ito. Ber., 71, 938 (1938).
2. H. Kondoi et al. Arch. Pharm., 266, I (1928) (C., 1928, I, 2407); J. Pharm. Soc. Jap., 48, 59, 120, 133, 137, 140 (1928) (C., 1928, II, 56, 1929; I, 247, 757, 758); J. Pharm. Soc. Jap., 51, I, 70 (1931) (C., 1931, I, 2483; II, 2333); Ber., 68, 57, 644, 1899 (1935).
3. K. Tsuda. Ber., 69, 429 (1936).
4. A. П. Орехов, Н. Ф. Проскурнина. Ber., 68, 429 (1935).
5. Ochiai, J. Naginiwa, S. Okuda. J. Pharm. Soc. Jap., 71, 1279 (1951).

6. АФИЛЛИН C₁₅H₂₄ON₂ И АФИЛЛИДИН C₁₅H₂₂ON₂

Афиллин и афиллидин были найдены А. П. Ореховым и Г. П. Меньшиковым в 1931 г. [1] в среднеазиатском растении *Anabasis arhylla* L. (сем. *Chenopodiaceae*). Они находятся в высококипящей фракции алкалоидов, выделяемых из этого растения.

Физические свойства

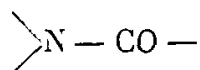
Афиллидин — очень хорошо кристаллизуется из петролейного эфира в иглах, темп. пл. 112—113°, $[\alpha]_D = +6,5^\circ$. Легко растворим в обычных органических растворителях; трудно растворим в воде и холодном петролейном эфире.

А ф и л л и н — трудно кристаллизующееся вещество, темп. пл. 52—53°, $[\alpha]_D = +27,5^\circ$ (CH₃OH). Трудно растворим в воде; очень легко в органических растворителях, так что очистка его путем кристаллизации не удается.

Химические свойства и строение [2, 3]

А ф и л л и д и н и а ф и л л и н — монокислотные третичные основания, дающие моноподметилаты (для афиллина темп. пл. 217—220°, для афиллидина темп. пл. 223—225°). Из солей характерны: для афиллина его хлоргидрат, темп. пл. 209—210°, $[\alpha]_D = +13^\circ$, а для афиллидина — перхлорат, темп. пл. 210—212°, $[\alpha]_D = +15,0^\circ$.

Подобно другим алкалоидам этой группы, оба основания содержат индифферентный азот и кислород, что делает вероятным наличие в них группы

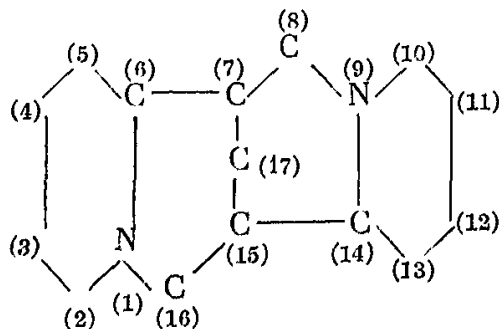


По отношению к щелочам оба алкалоида устойчивы, чем отличаются от матрина и приближаются к лупанину. В отличие от этих двух алкалоидов афиллин и афиллидин легко поддаются гофманскому распаду, причем после 3-кратного его повторения происходит отщепление триметиламина и образование гемиафиллилена C₁₅H₂₁ON и гемиафиллидилена C₁₅H₁₉ON; эти продукты распада почти лишены основных свойств. Такое течение гофманского распада показывает, что тот атом азота, который обладает основными свойствами, стоит в узловой точке двух конденсированных колец.

При каталитическом гидрировании афиллидина происходит присоединение двух атомов водорода, и получается основание C₁₅H₂₄ON₂, *идентичное с афиллином*. Эти алкалоиды отличаются, таким образом, друг от друга тем, что в афиллидине имеется одна двойная связь. В согласии с этим афиллидин легко присоединяет бром и обесцвечивает перманганат в разбавленном сернокислом растворе.

При электролитическом восстановлении афиллидина образуется жидкое основание C₁₅H₂₆N₂, по всем своим свойствам идентичное с описанным далее пахикарпином (правым спартеином).

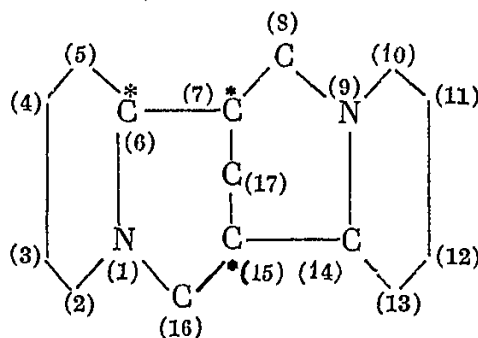
Этот факт весьма важен, так как он устанавливает существование структурной связи этих алкалоидов со спартеином и показывает, что все они имеют общий углеродно-азотный скелет, который нумеруется по схеме



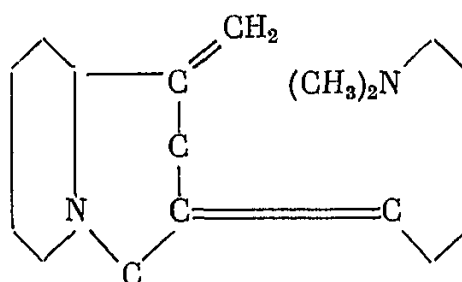
Некоторые стереохимические соображения позволяют нам составить себе представление о положении СО-группы и двойной связи в этой кольцевой системе.

При гофманском распаде афиллидина было найдено, что после второй стадии наблюдается исчезновение оптической активности. Тогда как дес-N-метилафиллидин является оптически активным веществом, дес-N-диме-

тилафиллидин оптически неактивен. Ввиду того, что как сам афиллидин, так и его дес-метильное производное очень устойчивы по отношению к рацемизирующим агентам (щелочам), трудно допустить, что это исчезновение оптической активности при второй стадии гофманского распада является результатом рацемизации, происходящей под действием применяемых реактивов; вероятнее, что эта рацемизация обусловлена какими-то структурными особенностями афиллидина. Рассматривая формулу скелета афиллидина, легко видеть, что в нем имеются 4 асимметрических атома углерода (обозначенных звездочкой)

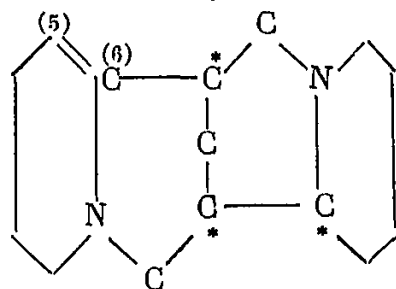


Оптическая активность в результате гофманского распада может исчезнуть вследствие того, что около этих асимметрических атомов возникнут двойные связи, например:



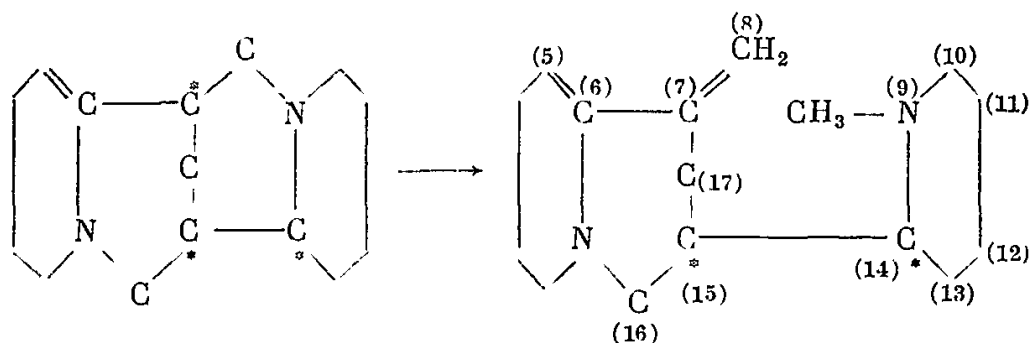
Внимательное рассмотрение формулы показывает, что достигнуть такого аннулирования активности *всех четырех* асимметрических атомов углерода в результате *двукратного* гофманского распада ни в коем случае не удастся. Можно таким путем инактивировать в лучшем случае 3 асимметрических атома (как на написанной выше схеме), но не все 4.

Отсюда следует, что в афиллидине четвертый асимметрический атом углерода спартеинового скелета должен быть лишенным оптической активности, т. е. в действительности не быть асимметрическим. Отсутствие асимметричности у этого углерода должно быть обусловлено тем, что около него находится двойная связь. Рассмотрение всех теоретически мыслимых формул афиллидина с различным расположением двойной связи показывает, что этим условиям удовлетворяет только следующая формула, в которой двойная связь стоит между 5 и 6 атомами углерода:

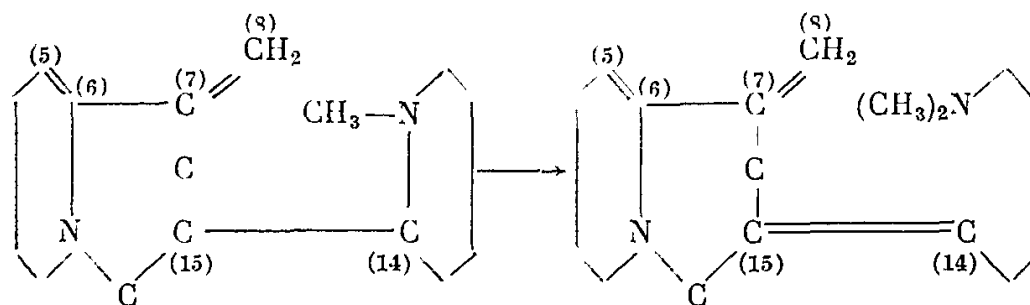


Легко видеть, что эта формула вполне объясняет, почему исчезновение активности происходит именно после второй стадии гофманского распада.

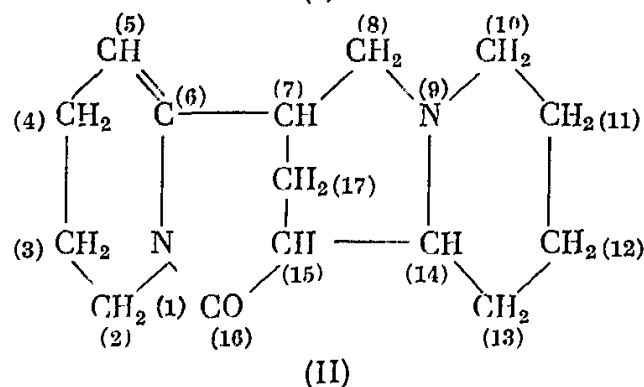
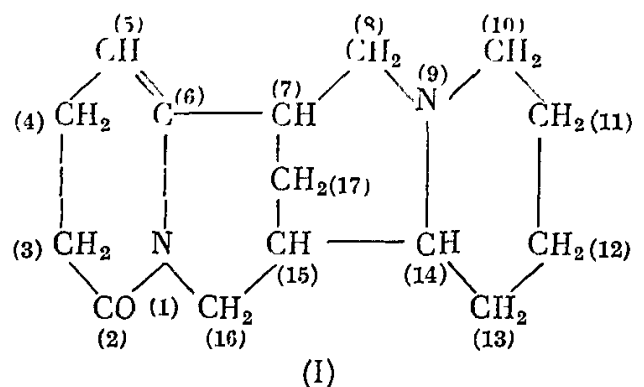
В первой стадии двойная связь возникает между 7 и 8 атомами углерода с уничтожением активности углерода в положении 7.



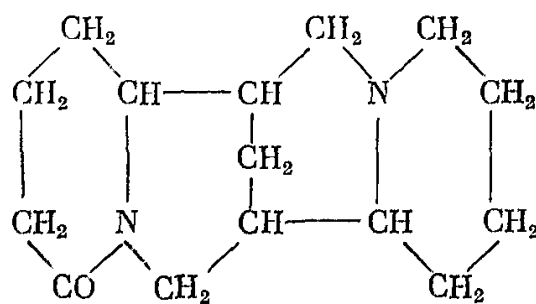
Во второй стадии вторая двойная связь устанавливается между углеродами 14 и 15, что ведет к уничтожению их активности, и получающееся дес-*N*-диметилоснование уже не имеет больше асимметрических углеродов



Что касается положения карбонильной группы в молекуле афиллидина, то очевидно, что она должна находиться в той части молекулы, которая не затрагивается при гофманском распаде. Для нее мыслимы два положения: при углероде 2 (I) и при углероде 16 (II)



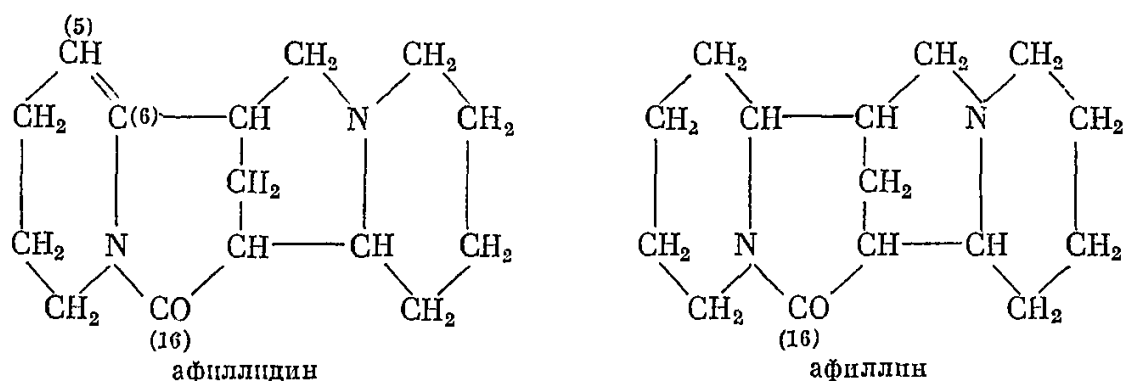
Если допустить правильность формулы (I), то гидрированный афиллидин (афиллин) должен был бы иметь строение



т. е. быть структурно идентичным с лупанином. Так как афиллин и лупанин отличаются по своим физическим свойствам, то их различие могло бы быть объяснено только различием пространственной конфигурации, т. е. эти два алкалоида должны были бы быть стереоизомерами.

Сравнение химических свойств афиллина и лупанина показывает, однако, что они существенно отличаются по своему поведению. Так, лупанин не поддается гофманскому распаду, тогда как с афиллином и афиллидином эта реакция протекает легко и гладко. Далее, лупанин очень устойчив по отношению к кислотам, тогда как афиллин и афиллидин под их действием легко претерпевают разрыв кольца.

Столь существенное различие в химическом поведении делает весьма маловероятной возможность стереоизомерии между афиллином и лупанином. Гораздо более вероятно *структурное* их различие, обусловливаемое положением СО-группы, которая в афиллидине должна занимать положение 16. Все эти соображения приводят нас, таким образом, к следующим формулам афиллина и афиллидина:



Эти формулы, не являясь еще строго доказанными, все же дают нам наиболее вероятное выражение структуры этих алкалоидов¹.

Л и т е р а т у р а

1. А. П. Орехов, Г. П. Меньшиков. Бер., 65, 234 (1932).
2. А. П. Орехов, С. С. Норкина. Бер., 67, 1845, 1974 (1934).
3. А. П. Орехов. Журн. общ. химии, 7, 2048 (1937).
4. F. Galinovsky, E. Jarish. Monatsh., 84, 199 (1953).

Фармакологические свойства

Афиллин впервые исследован в СССР И. Э. Акоповым и В. А. Коноваловой; обладает местными анестезирующими свойствами. По силе действия приближается к новокаину. Не оказывает раздражающего действия на ткани. Относительно мало токсичен.

7. СПАРТЕИН И ПАХИКАРПИН $C_{15}H_{26}N_2$

Эти два алкалоида являются стереоизомерами (оптическими антиподами) и поэтому могут быть рассмотрены вместе.

Спартеин был открыт Стенхоузом в 1851 г., выделившим его из *Sarothamnus scoparius* (L.) Winn (синон. *Spartium scoparium* L.) (из сем. бобовых — *Leguminosae*). Позже его присутствие было обнаружено также и

¹ В последнее время Галиновский и сотр. [4] экспериментально подтвердили правильность формулы строения афиллина, предложенной А. П. Ореховым.

в *Lupinus niger*, *L. luteus* L. и др. Шпет констатировал его присутствие в чистотеле большом — *Chelidonium majus* L. (сем. маковых — *Papaveraceae*).

В 1950 г. спартеин был выделен из карликового пиптанта *Piptanthus nanus* M. Pop. (Коновалова, Дискина, Рабинович, см. стр. 193).

Пахикарпин был найден в 1933 г. Ореховым, Рабинович и Коноваловой в листьях и стеблях *Sophora pachycarpa* С. А. М., а также (Орехов, Гуревич, Норкина и др.) в листьях *Thermopsis lanceolata* R. Br. (синон. *Sophora lupinoides* Link.). Кроме того, он был найден в *Cytisus caucasicus* Grossh., *Sophora Massagetovii* Fedtsch и в *Ammodendron Conollyi* Bge, а также в *Anagyris foetida* L. [4].

Физические свойства

Спартеин и пахикарпин почти бесцветные, густые масла, быстро темнеющие и осмоляющиеся на воздухе. Физические свойства обоих масел идентичны:

Темп. кип. спартеина и пахикарпина 325° (754 мм), $188-190^{\circ}$ (18 мм), $d_0 = 1,034$.

Спартеин $[\alpha]_D = -5,4^{\circ}$ (без растворителя), $[\alpha]_D = -16,42^{\circ}$ (в спиртовом растворе).

Пахикарпин $[\alpha]_D = +5,4^{\circ}$ (без растворителя), $[\alpha]_D = +16,3^{\circ}$ (в спиртовом растворе).

Таким образом, оба эти алкалоида отличаются только знаком вращения.

Оба основания дают ряд хорошо кристаллизующихся моно- и дисолей, например: дипикрат, темп. пл. $206-208^{\circ}$, моноидгидрат, темп. пл. $235-236^{\circ}$, диидгидрат, темп. пл. $257-258^{\circ}$.

Химические свойства и строение

Спартеин и пахикарпин — двутретичные насыщенные основания. Хотя они и дают соли с двумя эквивалентами кислоты, но присоединяют только одну молекулу иодистого метила. Этот моноидометилат имеет еще основные свойства и с иодистоводородной кислотой дает иодгидрат — иодметилат; темп. пл. $223-224^{\circ}$. Иодметилат существует в двух изомерных формах, которые являются стереоизомерами, так как при действии AgOH обе они дают один и тот же дес-N-метилспартеин.

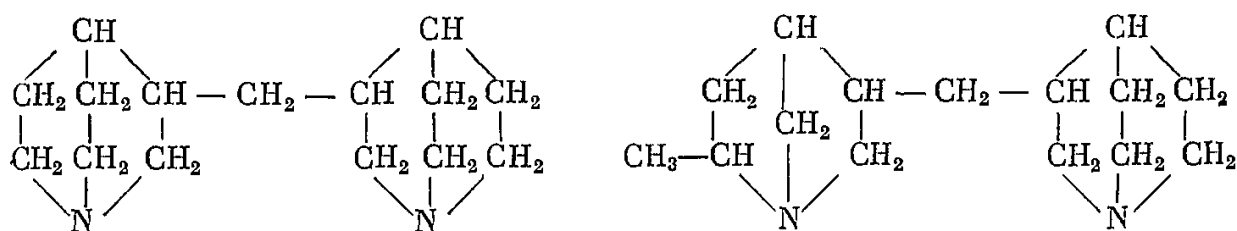
При окислении спартеина хромовой кислотой были получены оксиспартеин $C_{15}H_{24}ON_2$, темп. пл. $87-88^{\circ}$, и спартирин $C_{15}H_{24}N_2$, темп. пл. $153-154^{\circ}$.

Наиболее интересные данные о строении спартеина были получены путем гофманского распада. Первые две стадии его протекают нормально и приводят к дес-N-диметилспартеину. Этот последний присоединяет уже не одну, как раньше, а две молекулы иодистого метила и при обработке AgOH отщепляет одну молекулу триметиламина с образованием метилгемиспартеилена.

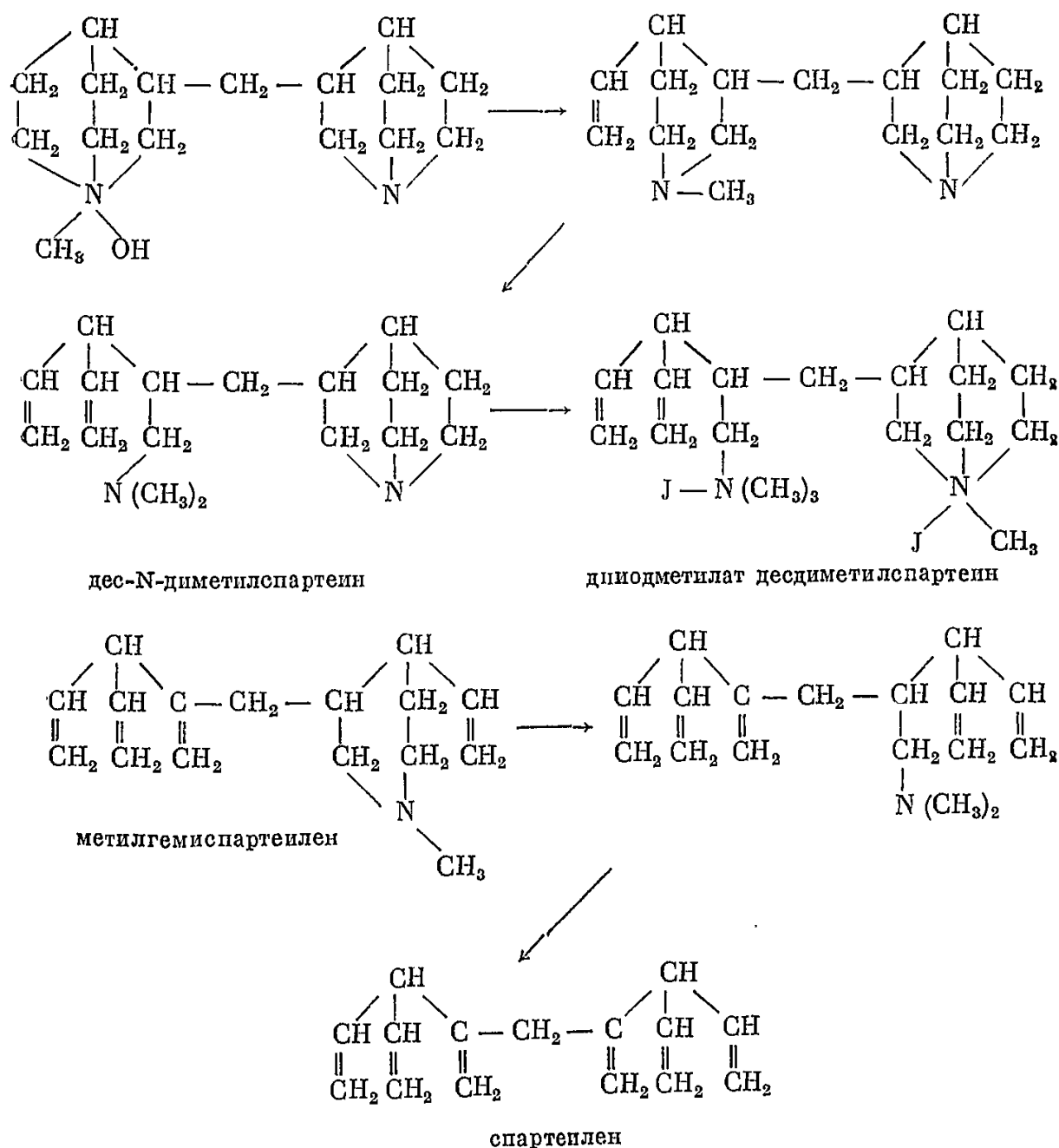
В этом последнем мы имеем вещество, потерявшее один из атомов азота (после 3-кратного повторения гофманской реакции) и претерпевшее разрыв кольца при втором азоте. Метилгемиспартеилен дает после нового двукратного повторения гофманской реакции триметиламин и углеводород спартеилен $C_{15}H_{20}$.

Это течение гофманского распада показывает, что оба азота связаны бициклически, т. е. каждый из них стоит в узловой точке двух конденсированных колец.

На основе этих данных для спартеина были предложены следующие гипотетические формулы (Муре и Валёр):



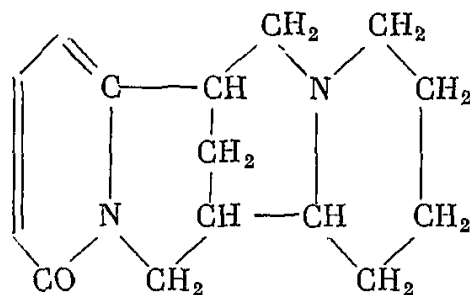
Ход гофманского распада изображается следующей схемой:



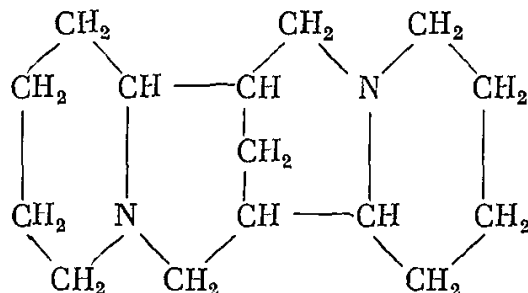
Приведенные выше формулы, показывающие строение спартеина, не являются единственно возможными; можно построить целый ряд бициклических систем, столь же хорошо объясняющих течение гофманского распада.

Было установлено, что спартеин (и пахикарпин) тесно связаны по своему строению с алкалоидами: лупанином, анагирином и афиллидином [1—3]. При электролитическом восстановлении анагирина и афиллидина получается правовращающий пахикарпин.

Выше, в главе об анагирине, мы видели, что для этого алкалоида в настоящее время наиболее вероятна бициклическая структура



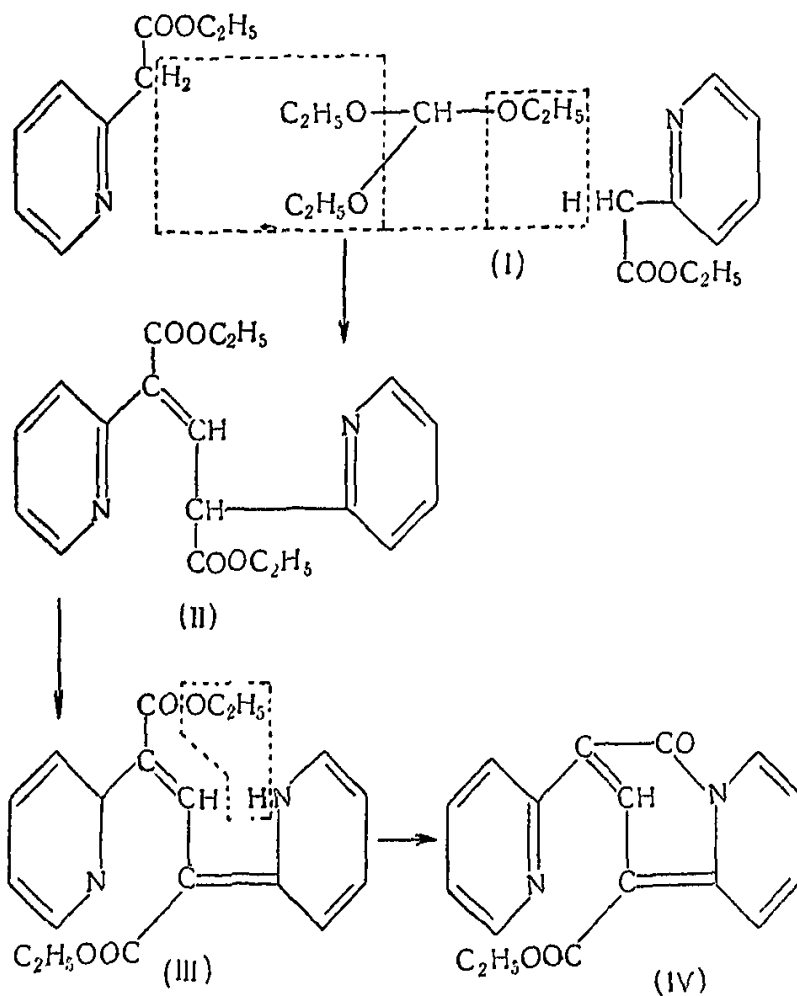
Зная, что спартеин является насыщенным, бескислородным соединением, имеющим тот же скелет, мы приходим к формуле



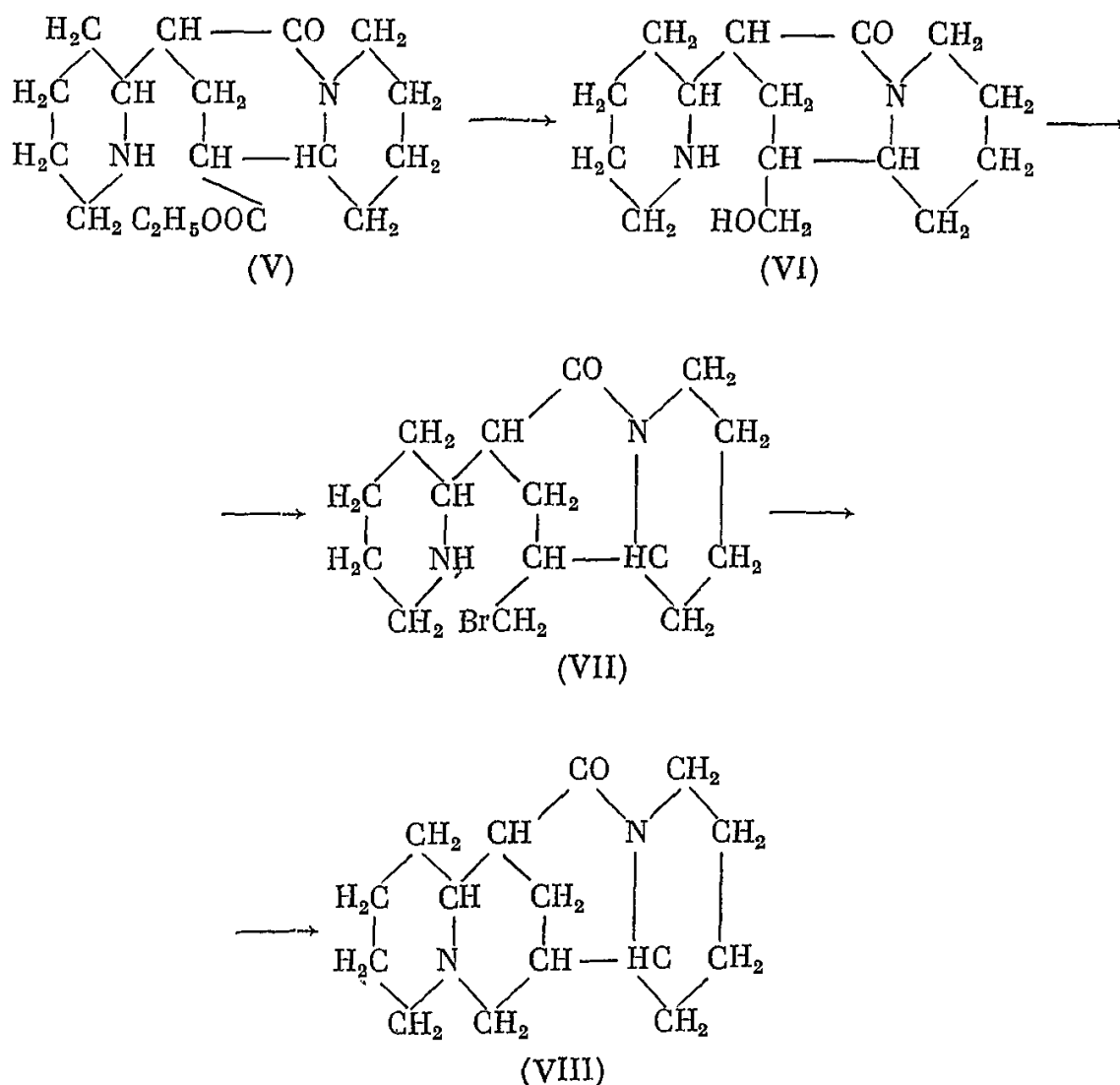
Эта формула получила блестящее подтверждение в синтезе оксиспартеина, проведенном Клемо [5] (1936).

Синтез оксиспартеина. Как уже указывалось выше, оксиспартеин получается при осторожном окислении спартеина и имеет состав $C_{15}H_{24}ON_2$, т. е. является изомером афиллина, лупанина и матрина.

Синтез был проведен следующим путем. При конденсации двух молекул эфира α -пиридилуксусной кислоты (I) с ортомуравьиным эфиром получилось вещество (II), которое, реагируя в таутомерной форме (III), тотчас же циклизуется с образованием 1-карбэтокси-4-кето-3 (α -пиридил)-хинолизина (IV)



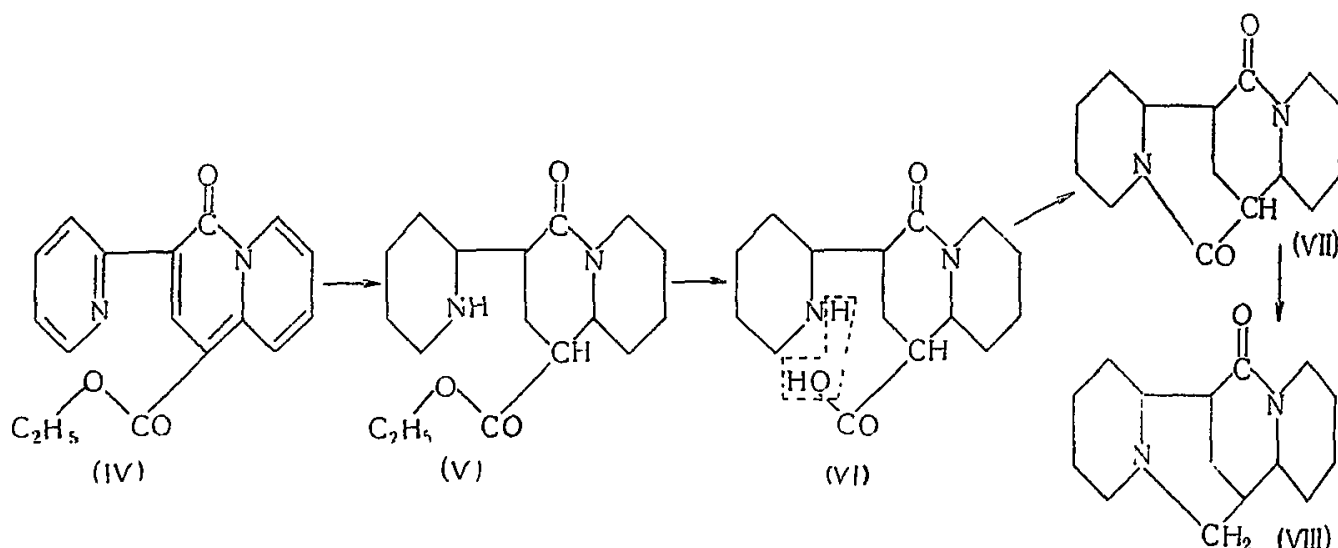
Это вещество гидрировалось каталитически, и полученное полностью гидрированное основание (V) подвергалось восстановлению натрием и спиртом (метод Буво и Блана). При этом карбэтоксильная группа переходила в первичноспиртовую группу. В полученном спирте (VI) гидроксил заменялся на бром, а бромид (VII) нагревался с K_2CO_3 . При этом происходила циклизация с образованием вещества (VIII) $C_{15}H_{24}ON_2$ (темп. пл. 110°), идентичного с *dl*-оксиспартеином



Для идентификации синтетического (оптически неактивного) оксиспартеина природный *dl*-лупанин подвергался электровосстановлению. Полученный таким путем *dl*-спартеин дал, при осторожном окислении, *dl*-оксиспартеин (темп. пл. 110°), идентичный с синтетическим продуктом.

В 1946 г. синтез оксиспартеина был упрощен Галиновским [6] следующим образом: при гидрировании 1-карбэтокси-4-кето-3(α -пиридил)-хинолизина (IV) с избытком платинового катализатора к его семи двойным связям, не затрагивая лактамной группы, присоединяются 14 атомов водорода, и получается вещество (V). При омылении последнего образуется свободная аминокислота (VI).

При нагревании этой аминокислоты до 200° и последующей перегонке в высоком вакууме происходит замыкание кольца между карбоксильной группой и вторичным азотом аминокислоты с образованием дилактама (VII). Последний был также получен при перегонке эфира (V) при 200° . При каталитическом гидрировании дилактама присоединяются две молекулы водорода, и получается чистейший *dl*-оксиспартеин (VIII).



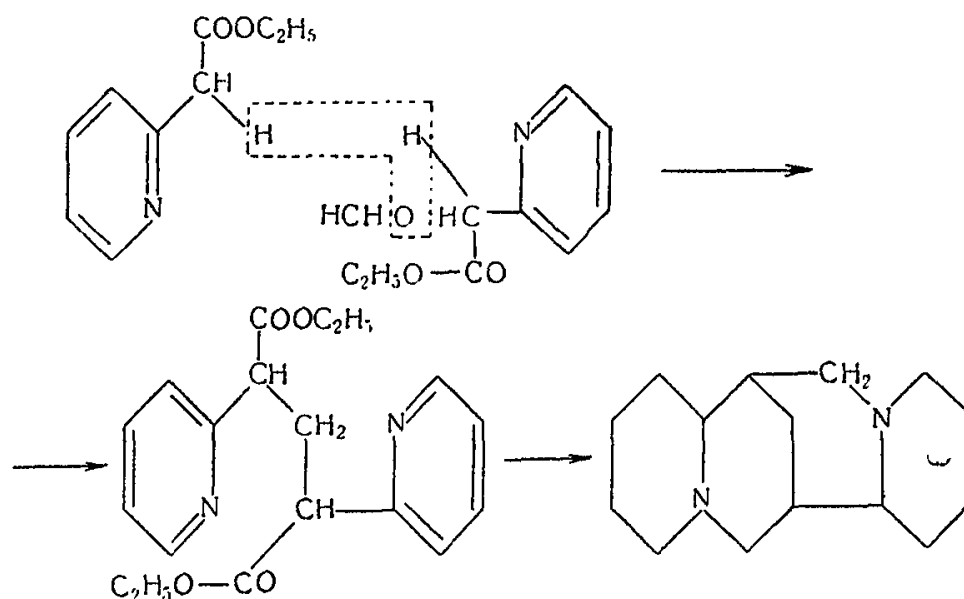
Авторам удалось разделить оксиспартеин на оптические антиподы получением диастереоизомерных битартратов, имеющих различную растворимость в метиловом спирте. Полученное вещество, темп. пл. 87° , оказалось идентичным с *l*-оксиспартеином. Синтетические *l*- и *d*-оксиспартеин были восстановлены в спартеин электролитическим методом, а также литий-алюминийгидридом.

Таким образом, был впервые осуществлен синтез спартеина.

Леонарду и Бейлеру [7] удалось еще более упростить синтез спартеина.

Этот синтез протекает в две стадии: 1) получение 1-карбэтоксиг-4-кето-3(α -пиридил)-хинолизина (IV); 2) восстановление его в диоксане при 250° и давлении 350 атм. в течение 1—1,5 час. в присутствии хромированной меди. При этой реакции происходят одновременно восстановление и кольцевое замыкание с образованием спартеина (VIII).

Синтез спартеина был также осуществлен в указанных выше условиях восстановлением диэтилового эфира 2,4-ди-(α -пиридил)-глутаровой кислоты. Последний получен конденсацией двух молекул этилового эфира 2-пиридилуксусной кислоты с одной молекулой формальдегида или метилениодида



Синтетический спартеин удалось расщепить на оптически активные антиподы при помощи *l*- и *d*-камфорсульфоновой кислоты.

Природа лактамного кольца оксипахикарпина, а следовательно, и оксиспартеина была установлена А. П. Ореховым, М. И. Кабачником и Т. Я. Кефели [8] следующим образом: при нагревании оксипахикарпина с концентрированной HCl в запаянной трубке на 180° в течение 15 час. происходит размыкание лактамного кольца с образованием аминокислоты. Последняя содержит вторичный азот, что было доказано получением бензоильного и нитрозопроизводных. Этиловый эфир полученной аминокислоты при омылении снова переходит в оксипахикарпин.

Таким образом, были установлены наличие лактамного кольца и исключительная устойчивость оксипахикарпина по отношению к кислотам.

Л и т е р а т у р а

1. Winterfeld. Arch. Pharm., 272, 273 (1934) (C., 1934, II, 1129).
2. Winterfeld. Arch. Pharm., 273, 521 (1935) (C., 1936, I, 1626).
3. Winterfeld. Arch. Pharm., 274, 48 (1936) (C., 1936, I, 2105).
4. H. R. Ing. J. Chem. Soc., 1053, (1935) (C., 1935, II, 2958).
5. Clemo. J. Chem. Soc., 1025, (1936).
6. F. Galinovsky. Monatsh., 80, 116 (1946).
7. N. Leonard, R. Beyler. J. Am. Chem. Soc., 70, 2298 (1948); 72, 1316 (1950).
8. А. П. Орехов, М. И. Кабачник, Т. Я. Кефели. Докл. АН СССР, 31, № 4, 335 (1941).

Фармакологические свойства и применение в медицине

С п а р т е и н — относится к «ганглионарным ядам», но существенно отличается от никотина, питуина, анабазина тем, что он угнетает ганглии без предварительного сколько-нибудь выраженного их возбуждения (М. Д. Машковский). Он значительно менее токсичен, чем никотин и питуин.

П а х и к а р п и н — впервые исследован в СССР (М. Д. Машковский и Л. Е. Рабкина). По характеру действия он аналогичен спартеину; по отдельным показателям отличается большей активностью. В малых дозах он успокаивает центральную нервную систему, в больших — вызывает возбуждение и судороги. Кровяное давление под влиянием алкалоида существенно не меняется. Сердечные сокращения становятся более редкими и более сильными. Алкалоид уменьшает возбудимость узлов вегетативной нервной системы, не оказывая на них предварительно возбуждающего влияния. Одновременно с угнетением ганглиев понижается возбудимость каротидных клубочков и мозгового слоя надпочечников. Интересная особенность пахикарпина — его способность повышать тонус и усиливать сокращения мускулатуры матки. Иодгидрат пахикарпина разрешен к применению в медицинской практике для лечения облитерирующего эндартериита, мышечной дистрофии, а также в качестве родоускоряющего средства.

8. ТЕРМОПСИН $C_{15}H_{20}ON_2$, ТЕТРАГИДРОТЕРМОПСИН, ИЛИ α -ИЗОЛУПАНИН, $C_{15}H_{24}ON_2$ И α -ИЗОСПАРТЕИН $C_{15}H_{26}N_2$

l-Т е р м о п с и н был выделен А. П. Ореховым, С. С. Норкиной и Е. Л. Гуревич [1] в 1933 г. из травы термопсиса ланцетовидного — *Thermopsis lanceolata* R. Br., затем он был найден в 1943 г. [2] в *T. rhombifolia* (Watt) Richards.

В 1951 г. d-термопсин (P₆) был выделен из *Lupinus caudatus* Kel. [3] наряду с d-тетрагидротермопсином или d- α -пзолупанином (P₇), α -пзоспар-

теином (P_5) и ранее описанным *l*-спартеином и *d*-лупанином. В последнее время было установлено, что гексалупин, выделенный из *L. corymbosis* Heller., идентичен с термопсином [4].

Физические свойства

Термопсин — кристаллизуется из ацетона в октаэдрических кристаллах, темп. пл. $206-208,5^\circ$, $[\alpha]_D = -159,6^\circ$ (C_2H_5OH). Легко растворим в эфире, хлороформе, спирте и воде, труднее в ацетоне и петролейном эфире.

d-Тетрагидротермопсин — (*d*- α -изолупанин) — кристаллизуется из петролейного эфира, темп. пл. $83-84^\circ$, $[\alpha]_D = +65,9^\circ$ (абсолютный спирт). Дает перхлорат, темп. пл. $248-249^\circ$. *d*-Тетрагидротермопсин оказался правым антиподом тетрагидротермопсина, полученного при гидрировании *l*-термопсина.

l- α -Изоспартеин — кристаллизуется в плоских бесцветных иглах, темп. пл. $108-110^\circ$, $[\alpha]_D = -51,3^\circ$ (абсолютный спирт). Дает пикрат, темп. пл. $220-221^\circ$, и перхлорат, темп. пл. $262-263^\circ$ (вспучивается при $250-255^\circ$). *l*- α -Изоспартеин по своим свойствам и свойствам солей оказался идентичным с *l*- α -изоспартеином, полученным при дегидрировании спартеина.

Химические свойства и строение [3]

Термопсин $C_{15}H_{20}ON_2$ — однокислотное основание; имеет сильно ненасыщенный характер. При каталитическом гидрировании присоединяет $2H_2$ и дает тетрагидротермопсин $C_{15}H_{24}ON_2$; темп. пл. $75-76^\circ$, $[\alpha]_D = -52,2^\circ$.

Термопсин — изомер анагирина. Данные спектрального анализа указывают на наличие в *d*-термопсине лактамной группировки в пиридиноном кольце, так же как в анагирине и цитизине. При гидрировании *d*-термопсина с избытком платинового катализатора получается бескислородное левовращающее вещество состава $C_{15}H_{26}N_2$. При непосредственном сравнении этого вещества с *l*- α -изоспартеином они оказались идентичными. *l*-Тетрагидроспартеин переходит при действии $LiAlH_4$ в *d*- α -изоспартеин. Таким образом, термопсин является производным α -изоспартеина, тогда как анагирин — производное спартеина. Между термопсином и анагирином существует, повидимому, такая же связь, как между спартеином и изоспартеином.

Литература

1. А. И. Орехов, С. С. Норкина, Е. Л. Гуревич. Бер., 66, 625 (1933).
2. R. Manske, L. Marion. Canad. J. Res., В 21, 144 (1943).
3. W. Cockburn, L. Marion. Canad. J. Chem., 29, 13, 22, (1951).
4. L. Marion, W. Cockburn, Couch. J. Am. Chem. Soc., 73, 1769 (1951).

Фармакологические свойства

Термопсин фармакологически относительно мало активен. В больших дозах он оказывает угнетающее влияние на центральную нервную систему. На сердечно-сосудистую систему он не оказывает выраженного влияния даже в больших дозах. Подобно спартеину и пахикарпину, он тормозит проведение возбуждения в узлах вегетативной нервной системы, но значительно менее активен в этом отношении, чем пахикарпин (М. Д. Машковский и Л. Е. Рабкина).

9. ПИПТАНТИН И ПИПТАМИН $C_{14}H_{24}N_2$

Пиптантин и пиптамин выделены Р. А. Коноваловой, Л. С. Дискиной и М. С. Рабинович [1] в 1950 г. из надземной части растения карликового пиптанта — *Piptanthus nanus* М. Пар. (сем. бобовых), произрастающего в Тянь-Шаньской области. Эти алкалоиды были также найдены Коноваловой и Бардинской в монгольском пиптанте — *Piptanthus Mongolicus*.

Содержание алкалоидов в этих растениях достигает 2,5—3%.

Физические свойства

Пиптантин — слабо основное вещество; кристаллизуется из ацетона и этилацетата в иглах, темп. пл. $143,5\text{--}144,5^\circ$, $[\alpha]_D = -24,3^\circ$ (C_2H_5OH).

Хорошо растворяется в эфире, хлороформе, этиловом спирте; плохо в воде. Дает хорошо кристаллизующиеся соли: бромгидрат, темп. пл. 286° (с разлож.), хлоргидрат, темп. пл. 255° (с разлож.), и трудно растворимый в ацетоне нитрат, темп. пл. $205\text{--}206^\circ$.

Пиптамин — кристаллизуется из ацетона, плавится при $173\text{--}174^\circ$, оптически неактивен. Легко растворим в эфире, спирте и хлороформе, трудно в ацетоне и воде. Образует кристаллические соли: хлоргидрат, темп. пл. 335° (с разлож.), бромгидрат, темп. пл. 294° (с разлож.), и нитрат, растворимый в ацетоне.

Химические свойства и строение

Пиптантин — третично-вторичное основание, дающее с иодистым метилом иодгидрат-N-метилпиптантина, а также нитрозамин и моноацетильное производное.

Наиболее интересные данные о строении пиптантина были получены при изучении реакции конденсации с формальдегидом. При действии формальдегида на пиптантин в муравьиной или уксусной кислоте получается вещество $C_{15}H_{24}N_2$, темп. пл. $185\text{--}186^\circ$, $[\alpha]_D = -43,2^\circ$ (C_2H_5OH), изомерное дегидроспартеину. Полученное соединение, названное гомопиптантинном, не идентично с метилпиптантинном.

Гомопиптантин был получен с почти количественным выходом в условиях, близких к природным, при рН 6,8 и 26° .

При действии на него иодистого метила образуется иодметилат, что указывает на третичный характер обоих атомов азота. Из этого следует, что при конденсации пиптантина с формальдегидом образовался новый цикл, в котором атом азота должен находиться в узловой точке двух конденсированных ядер.

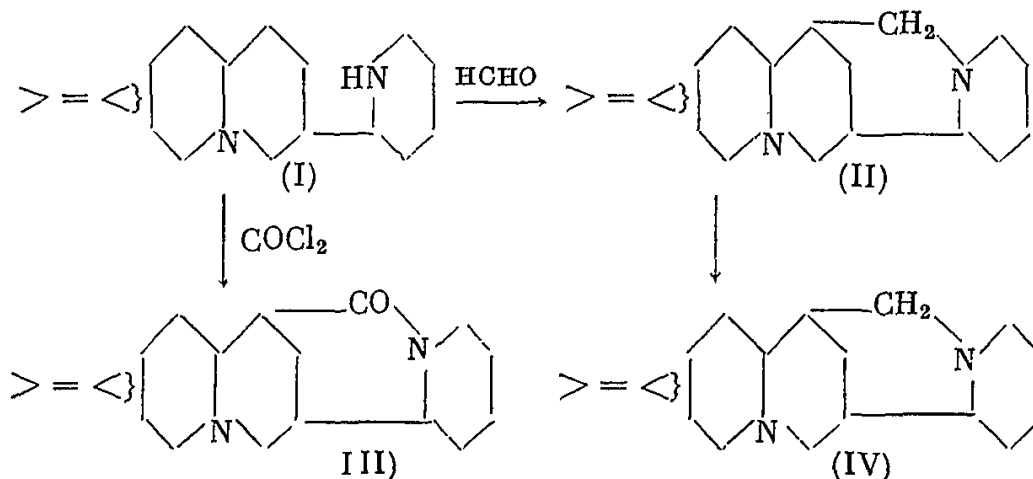
Аналогично ведет себя пиптантин при конденсации с фосгеном. При этом получается вещество $C_{15}H_{22}ON_2$, названное гомооксипиптантинном. Подобно гомопиптантину, оно не содержит ни вторичного азота, ни NCH_3 -группы. При этой реакции также образуется новое кольцо.

Гомооксипиптантин оказался по строению близким к оксиспартеину. Спектры поглощения в ультрафиолете обоих соединений почти совпадают. Таким образом, была установлена связь между гомооксипиптантинном и оксиспартеином.

Пиптантин $C_{14}H_{24}N_2$ по своему составу должен иметь 3 цикла при наличии двойной связи. Однако в пиптантине ее обнаружить не удалось. Только при гидрировании гомопиптантина с большим количеством PtO_2 происходит присоединение двух атомов водорода, и получается новое

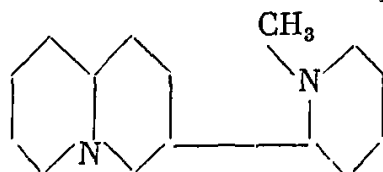
соединение состава $C_{15}H_{26}N_2$, темп. пл. 115° , $[\alpha]_D = -55,6^\circ$, названное *l*-изоспартеином. Это вещество близко по свойствам к α -изоспартеину, полученному при дегидрировании спартеина и последующем гидрировании полученного продукта. Этот факт весьма важен, так как устанавливает близость между пиптантином и спартеином.

Указанные данные позволили предложить для пиптантина (I), дегидроизоспартеина «гомопиптантина» (II), оксидегидроизоспартеина — «оксигомопиптантина» (III) и *l*-изоспартеина (IV) следующие структурные формулы:



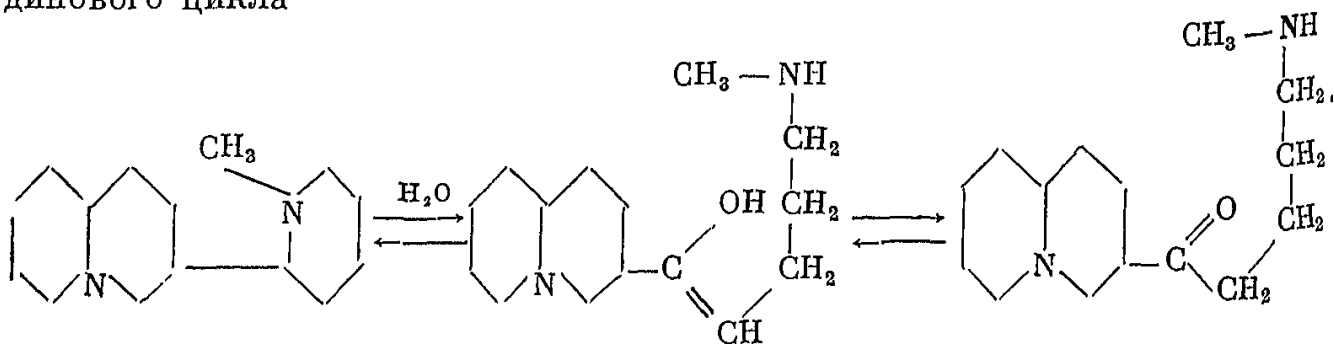
Положение двойной связи в пиптантине было установлено на основании некоторых свойств N-метилпиптантина [2]. N-Метилпиптантин образует нитрозопроизводное и дает с 2,4-динитрофенилгидразином соответствующий 2,4-динитрофенилгидразон. Это указывает на наличие в водных растворах метилпиптантина вторичного азота и карбонильной группы и может быть объяснено структурными особенностями молекулы в отношении местоположения двойной связи.

Действительно, если предположить наличие двойной связи в пиперидиновом кольце молекулы пиптантина в $\alpha\beta$ -положении к атому азота у α -третичного атома углерода, то можно рассматривать эту молекулу как α -замещенное производное N-метил- Δ -тетрагидропиридина



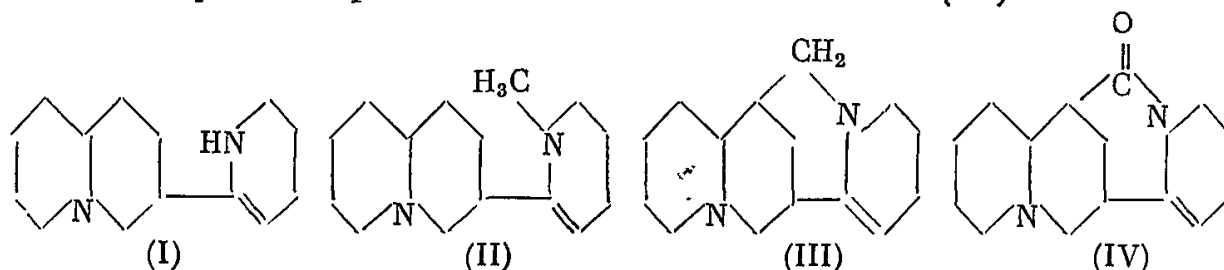
Свойства такой системы ранее были описаны Липпом — Видманом для N-метилтетрагидропиридина. Последний существует в водных растворах в равновесии с δ -метиламинобутилметилкетонем.

Полная аналогия с указанными реакциями наблюдается в свойствах N-метилпиптантина, существующего, повидимому, в водных растворах в равновесии с энолом и аминокетоном с открытой цепью, образовавшейся в результате присоединения молекулы воды и раскрытия тетрагидропиридинового цикла



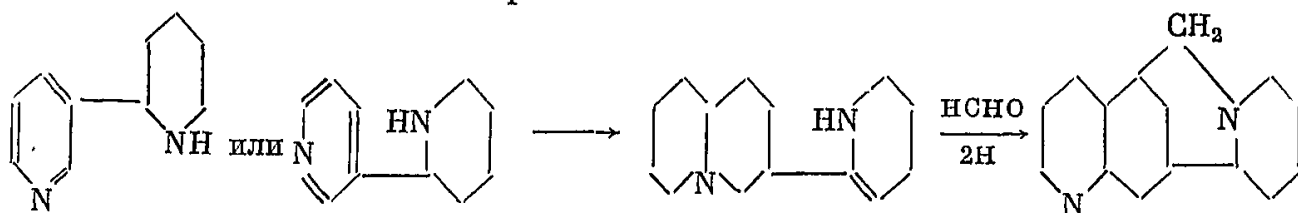
Такое течение реакции легко объясняет наличие основания, содержащего вторичный азот и карбонильную группу в водных растворах.

Таким образом, часть молекулы пиптантина представляет собой α -замещенное тетрагидропиридиновое цикла с двойной связью в $\alpha\beta$ -положении. Отсюда вытекают следующие формулы строения для пиптантина (I), метилпиптантина (II), дегидроизоспартеина — «гомопиптантина» (III) и оксидегидроизоспартеина — «гомооксипиптантина» (IV)



Легкое превращение пиптантина в дегидроизоспартеин в лабораторных условиях и нахождение его в растении совместно со спартеином позволили предположить, что пиптантин, возможно, является промежуточным звеном в образовании спартеина.

Если написать формулы аммодендрина и анабазина в несколько иной, чем обычно, форме, становится более ясной возможная связь этих алкалоидов с пиптантином и спартеином



Строение пиптамина. Пиптамин $C_{14}H_{24}N_2$ — более сильное основание, чем пиптантин. Не содержит NCH_3 -группы и является вторичным основанием, образующим иодгидрат N-метилпиптантина, моноацетат и, нитрозопроизводное пиптантина. При действии формальдегида на пиптамин получается вещество $C_{15}H_{24}N_2$, изомерное дегидроспартеину, названное гомопиптамином. Реакция эта протекает совершенно так же, как и в случае пиптантина. При действии иодистого метила на гомопиптамин получается иодметилат, что указывает на третичный характер атома азота и образование нового цикла.

Полное сходство химических свойств пиптантина и пиптамина указывает на их структурную идентичность, следовательно, они являются стереоизомерами.

Л и т е р а т у р а

1. Р. А. Коновалова, Л. С. Дискина, М. С. Рабинович. Журн. общ. химии, 21, 4, 773 (1951); Докл. АН СССР, 78, № 4, 705 (1951).
2. Л. С. Дискина, Р. А. Коновалова. Докл. АН СССР, 81, № 6, 1069 (1951).

10. ПУЗИЛЛИН $C_{15}H_{23}N_2$

В 1948 г. из *Lupinus pusillus* было выделено 4 алкалоида, три из них — спартеин, анагирин и лупанин — были описаны ранее, четвертый — новый алкалоид — назван п у з и л л и н о м [1].

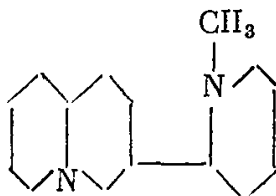
Физические свойства

Пузиллин не удалось получить в кристаллическом виде; $[\alpha]_D = -15,3^\circ$ (C_2H_5OH). Он образует кристаллические соли: монохлоргидрат, темп. пл. $269-271^\circ$, пикрат, темп. пл. $183,5-185,5^\circ$, перхлорат, темп. пл. $219,5^\circ$.

Химические свойства и строение

Пузиллин отличается от спартеина тем, что содержит больше на два атома водорода. По своим свойствам пузиллин близок к спартеину. При каталитическом гидрировании пузиллина в разбавленной HCl водород не поглощается. Так как пузиллин содержит на два атома водорода больше, чем спартеин, то в его молекуле должно быть на одно кольцо меньше, чем в спартеине.

Для пузиллина предложена следующая гипотетическая формула [2]:



Л и т е р а т у р а

1. L. Marion, Fenton. J. org. Chem., 13, 780 (1948).
2. L. Marion. Canad. J. Chem., 29, 959 (1951).

11. СПАТУЛАТИН И НОНАЛУПИН $\text{C}_{15}\text{H}_{28}\text{N}_2$

С п а т у л а т и н был выделен в 1924 г. из североамериканского вида *Lupinus marianus* Rydb., первоначально ошибочно определенного как *L. spathulatus* Rydb.

В 1940 г. он был найден в *L. sericeus* Pursh. [1], наряду с ноналупином; последний был выделен также из *L. Andersonii* Wats.

Физические и химические свойства

Вначале с п а т у л а т и н был описан как кристаллическое основание состава $\text{C}_{32}\text{H}_{64}\text{O}_5\text{N}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, темп. пл. 86° . После высушивания получается бесцветный аморфный порошок, темп. пл. 234° , $[\alpha]_D = -2^\circ$ (CHCl_3). Легко растворим в воде, спирте, бензоле, хлороформе, трудно в эфире и петролейном эфире. Кристаллизуется с двумя молекулами воды. Весьма интересно было резкое отличие состава этого вещества от прочих алкалоидов данного ряда.

Н о н а л у п и н описан также, как кристаллическое вещество состава $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{ON}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, темп. пл. $91-92,5^\circ$ или 235° (высушенный).

В самое последнее время установлено, что ноналупин представляет собой неоднородное вещество. При перегонке его в вакууме были выделены масло и кристаллическое вещество.

Перхлорат и монохлоргидрат, полученные из этого масла, оказались идентичными с такими же солями пузиллина. Кристаллическое вещество было идентично с дихлоргидратом пузиллина. При непосредственном сравнении монохлоргидрата, полученного из масла, с монохлоргидратом пузиллина не обнаружено понижения температуры плавления. Таким образом, ранее описанный ноналупин состава $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{ON}_2$ является монохлоргидратом пузиллина.

При дальнейшем исследовании спатулатина установлено [2], что он, так же как и ноналупин, является монохлоргидратом пузиллина.

Л и т е р а т у р а

1. J. Couch. J. Am. Chem. Soc., 46, 2507 (1924); 56, 155 (1934); 62, 554 (1940).
2. L. Marion. Canad. J. Chem., 29, 959 (1951).

II. ПСЕВДОПЕЛЬТЕРИН $C_9H_{15}ON$

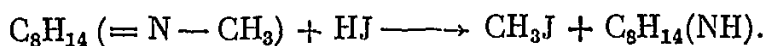
Псевдопельтерин был открыт Танрэ в 1878 г. в коре гранатного дерева *Punica granatum* L. Его исследованием занимались главным образом Чамичан и Пиччини¹.

Физические свойства

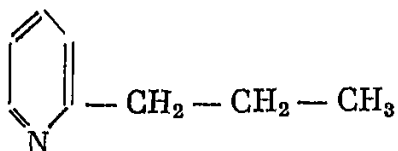
Псевдопельтерин (N-метилгранатанин) кристаллизуется из петролейного эфира в призматических табличках, темп. пл. 49°. Оптически неактивен. Легко растворим в спирте, эфире и хлороформе.

Химические свойства и строение

Псевдопельтерин — сильное третичное основание, содержащее NCH_3 -группу и дающее иодметилат $C_9H_{15}ONCH_3J$. Дает ряд хорошо кристаллизующихся солей. Кислород находится в виде карбонильной группы $\diagup CO$, так как псевдопельтерин дает с гидроксиламином оксим $C_8H_{13}N(C=NOH)$ (темп. пл. 128—129°). При восстановлении легко получается соответствующий вторичный спирт N-метилгранатолин $C_9H_{17}ON$. Последний переходит путем отщепления воды в ненасыщенное бескислородное основание $C_9H_{15}N$, называемое N-метилгранатенин. При гидрировании последнего получается бескислородное насыщенное вещество $C_9H_{17}N$ — N-метилгранатанин. При нагревании этого N-метилгранатанина с HJ до 260° происходит отщепление CH_3J , и образуется соответствующее нороснование гранатанин



При перегонке хлоргидрата этого вторичного основания с цинковой пылью происходит дегидрирование (отщепление шести атомов водорода) и образование пиридинового основания $C_8H_{11}N$, оказавшегося идентичным с н. проилпиридином



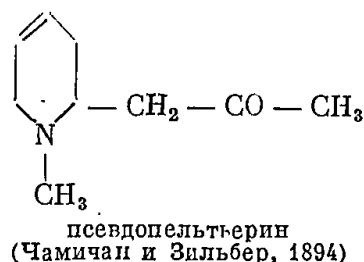
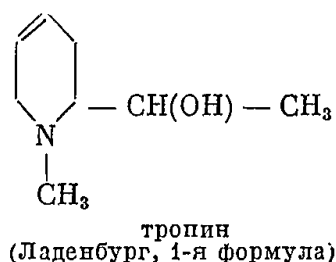
Эти реакции показывают, что в псевдопельтерине и его производных должно иметься гидрированное пиридиновое кольцо.

С другой стороны, сравнивая эти превращения псевдопельтерина с соответствующими реакциями, с которыми мы познакомились в ряду тропина, мы констатируем полную их аналогичность. Образование ненасыщенного N-метилгранатенина совершенно аналогично переходу тропина

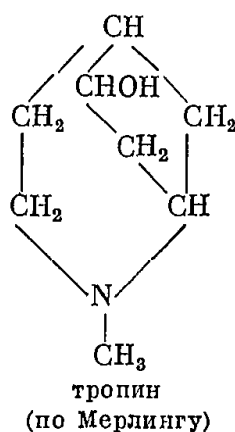
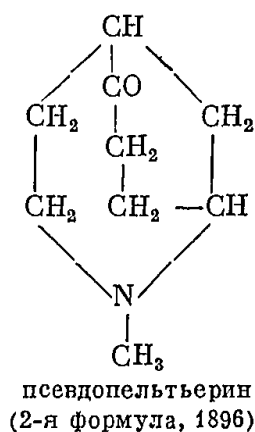
¹ Необходимо иметь в виду, что указанные авторы предложили для псевдопельтерина номенклатуру, по которой основное, бескислородное вещество («скелет») $C_9H_{17}N$ получило название N-метилгранатанина; соответствующий спирт называется N-метилгранаталином, а сам псевдопельтерин (который является кетоном) называется N-метилгранатанином. Таким образом, названия многих производных отличаются от названия самого алкалоида.

в тропидин (тропен), а дегидрирование N-метилгранатанина в пиридиновое основание совершенно подобно переходу гидротропидина (нортропана) в этилпиридин.

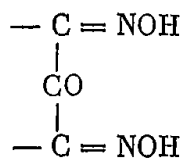
Основываясь на этой аналогии, Чамичан и Зильбер предложили для псевдопельтьерина формулу строения, построенную аналогично первой ладенбургской формуле тропина, заменив в последней боковую этильную цепь пропильной цепью



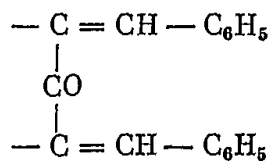
По мере того как в химии тропина накапливались новые факты, требовавшие для своего объяснения другой формулировки, эти новые реакции применялись и к псевдопельтьерину и вели к соответствующим изменениям воззрений на его строение. Так, например, вскоре (1896) было найдено, что подобно тому как тропин дает при окислении двуосновную тропиновую кислоту, так и окисление псевдопельтьерина ведет к двуосновной кислоте $C_9H_{15}O_4N$, названной N-метилгранатовой кислотой. Этот факт заставил Чамичана и Зильбера принять для псевдопельтьерина бициклическую формулу, построенную по тому же типу, как тропиновая формула Мерлинга



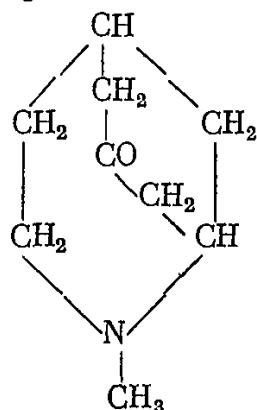
После того как работы Вильштеттера показали, что в молекуле тропина должна иметься группировка $-CH_2-CO-CH_2-$, Пиччини (1899) применил те же реакции и к псевдопельтьерину и нашел, что этот последний ведет себя совершенно аналогично тропинону. Так, с азотистой кислотой он дает диазонитрозосоединение, а с бензальдегидом — дибензилиденное производное, что доказывает наличие группировки $-CH_2-CO-CH_2-$, дающей



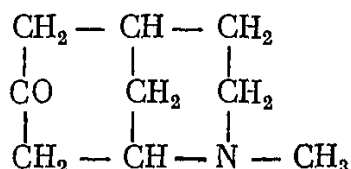
и



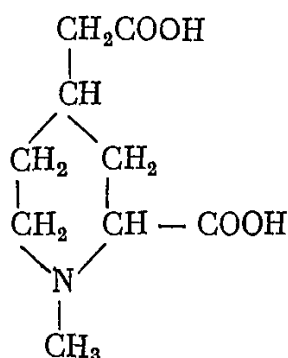
Сообразно с этим формула строения псевдопельтьерина была изменена в



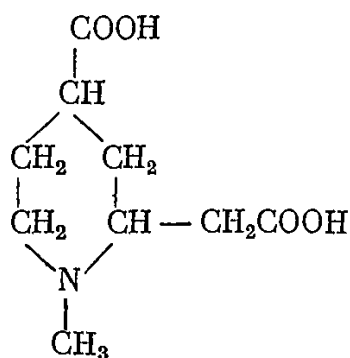
или



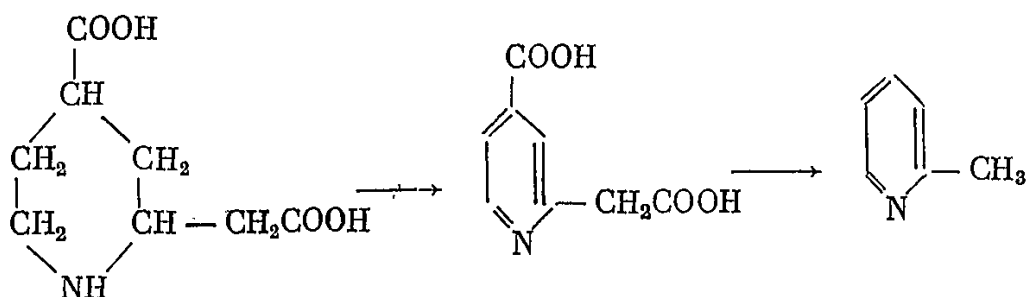
На основе этой схемы N-метилгранатовая кислота должна иметь строение



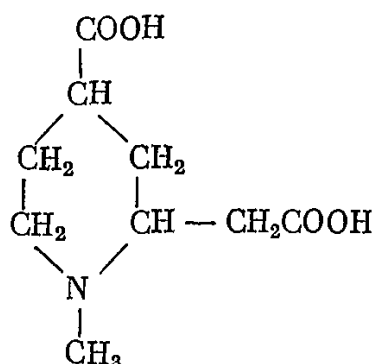
или



Если подвергать окислению не псевдопельтьерин, а норсоединение соответствующего спирта — гранатолин $\text{C}_8\text{H}_{13}(\text{OH})(\text{NH})$, то получается норгранатовая кислота; при дегидрировании последней образуется соответствующая пиридиндикарбоновая кислота, теряющая при нагревании 2 молекулы CO_2 и дающая α -пиколин (α -метилпиридин). Отсюда следует, что норгранатовая кислота имеет строение пиперидин- γ -карбон- α -уксусной кислоты

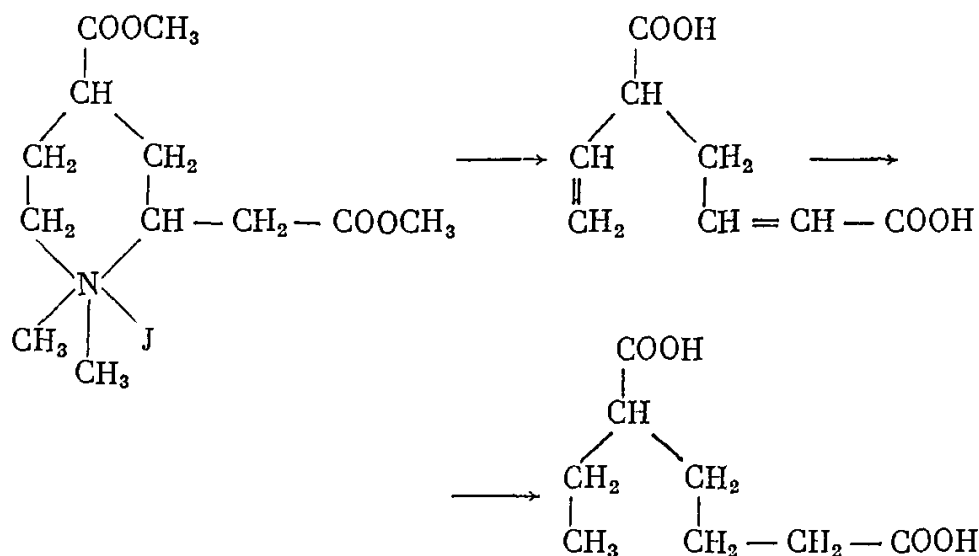


Аналогично этому и N-метилгранатовая кислота должна иметь строение



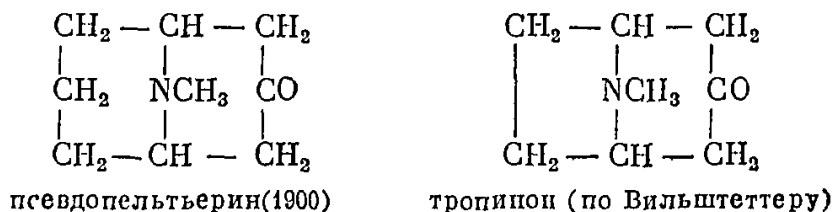
Исследование продуктов гофманского распада этой кислоты показало, однако, что и эта формула псевдопельтьерина и гранатовой кислоты не выражает их истинного строения. При гофманском распаде метилового эфира гранатовой кислоты после 2-й стадии была получена безазотистая дважды ненасыщенная кислота $C_8H_{10}O_4$, которая при гидрировании дала насыщенную кислоту $C_8H_{14}O_4$, оказавшуюся идентичной с пробковой кислотой $HOOC-CH_2-(CH_2)_4-CH_2-COOH$.

Это показывает, что в гранатовой кислоте имеется прямая цепь из восьми углеродных атомов, чему написанная выше формула, очевидно, не соответствует. На основании приведенной формулы следовало ожидать образования этиладипиновой кислоты

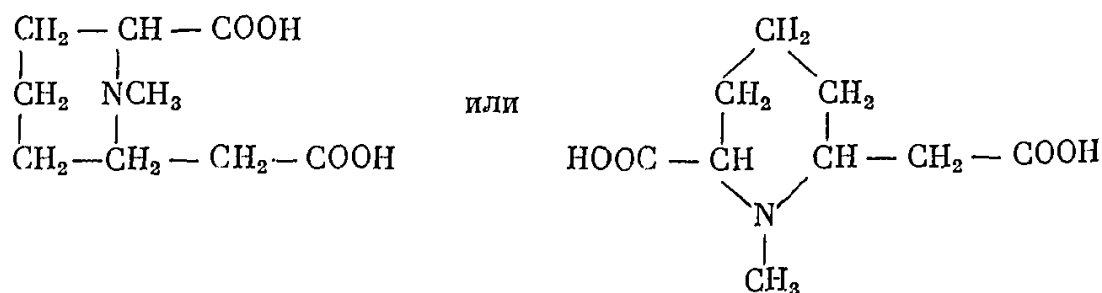


Мы видим, что и эти реакции псевдопельтьерина вполне аналогичны соответствующим превращениям в ряду тропина. Подобно тому как там при гофманском распаде тропиновой кислоты получается пимелиновая кислота с прямой цепью из семи углеродных атомов, так здесь мы приходим к пробковой кислоте с прямой цепью из восьми атомов.

Сообразно с этим результатом формула псевдопельтьерина претерпела последнее изменение, сделавшее его циклическим веществом с восемью углеродными атомами, т. е. производным циклооктана, имеющего азотный «мостик»

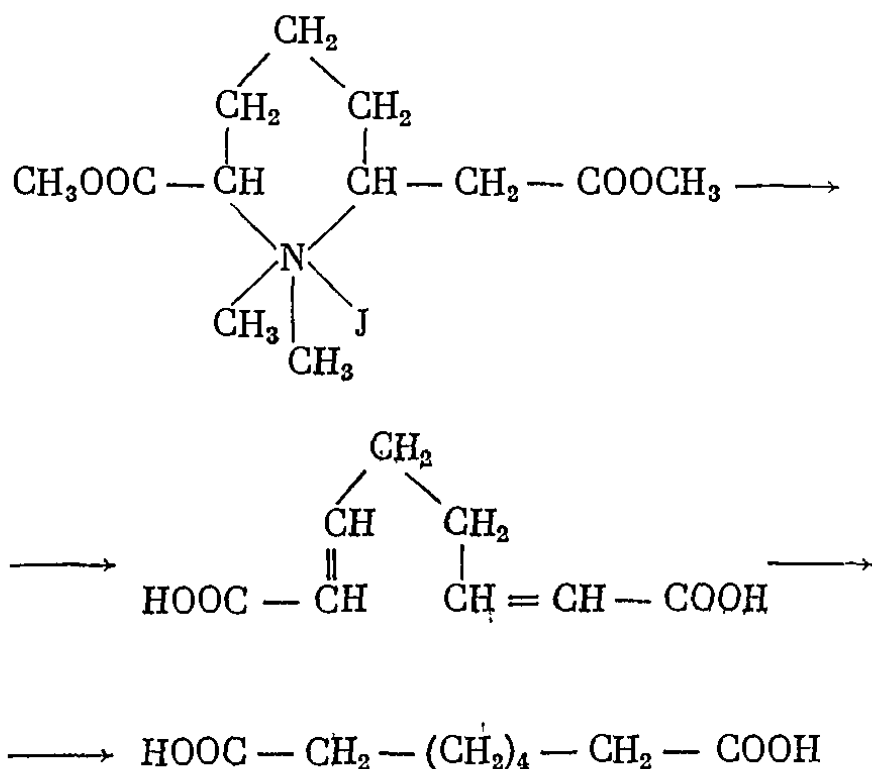


Гранатовая кислота имеет, таким образом, строение

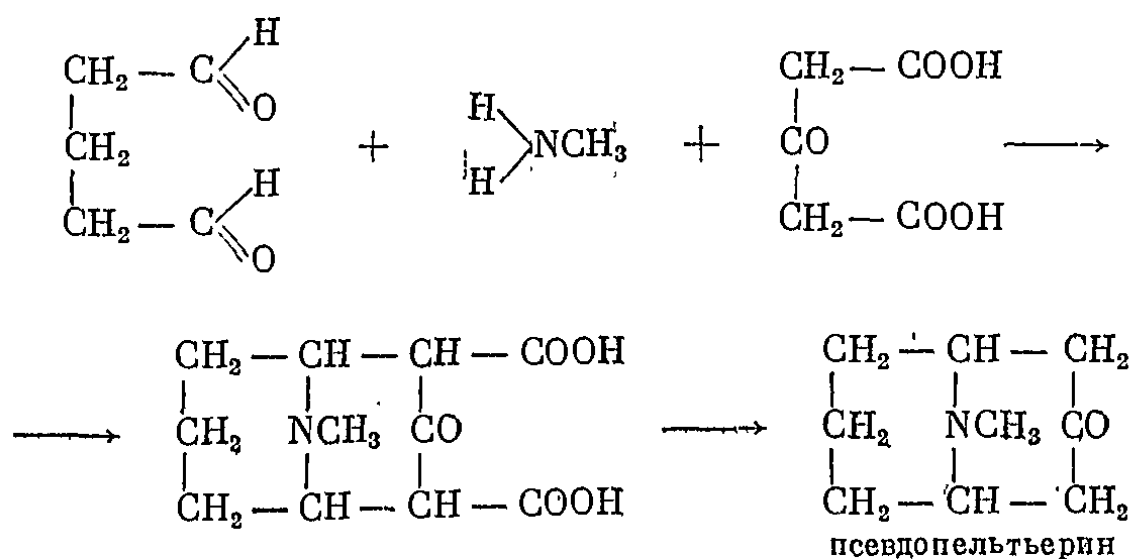


и является α - α' -двузамещенным пиперидиновым производным. Течение гоф-

манского распада этой кислоты изображается следующей схемой, приводящей к пробковой кислоте:



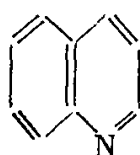
Синтез псевдопельтьерина. Синтез этого алкалоида был сделан Робинсоном по методу, аналогичному примененному для синтеза тропинона, а именно: путем конденсации глутарового диальдегида с монометиламином и ацетондикарбоновой кислотой



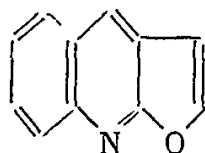
О Т Д Е Л Т Р Е Т И Й

ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНОЛИНА

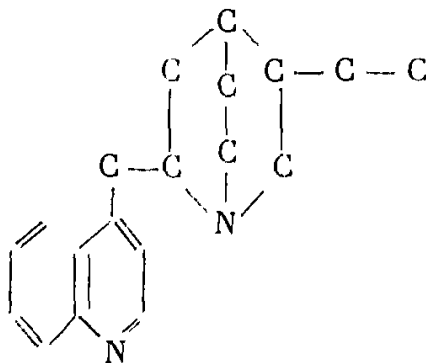
К группе производных хинолина



относится довольно большое число алкалоидов. Наряду с довольно простыми производными, заключающими одно хинолиновое кольцо (группа куспарина), мы имеем также вещества, в которых находится конденсированная система из хинолинового и фуранового колец (диктамнин и скиммианин)



Наиболее важной в этом ряду является группа хинина и его аналогов. В этих веществах мы имеем хинолиновое ядро, соединенное со второй бициклической системой, получившей название хинуклидиновой системы. Эти алкалоиды построены по общему типу



I. ГРУППА КУСПАРИНА

(Алкалоиды *Galipea cusparia*)

Кора растения *Galipea cusparia*, произрастающего в Южной Америке, известная под названием коры «ангостура», содержит 5 кристаллических алкалоидов:

1. К у с п а р и н $C_{19}H_{17}O_3N$.
2. Г а л и п и н $C_{20}H_{21}O_3N$.
3. К у с п а р е и н $C_{20}H_{25}O_2N$.
4. Г а л и п о и д и н $C_{19}H_{15}O_4N$.
5. Г а л и п о л и н $C_{19}H_{19}O_3N$.

Кроме того, в ней были найдены простые основания хинолинового ряда, а именно:

- Х и н о л и н,
 2-метилхинолин,
 2-н-амилхинолин,
 2-н-амил-4-метоксихинолин,
 1-метил-2-кето-1,2-дигидрохинолин.

Строение четырех кристаллических алкалоидов (кроме галипоидина) точно выяснено и подтверждено синтезом.

Физические свойства

К у с п а р и н — образует бесцветные иглы; темп. пл. 92° , легко растворим в обычных органических растворителях. Оптически неактивен. Дает ряд кристаллических солей, которые отличаются малой растворимостью и позволяют отделить куспарин от прочих алкалоидов.

Г а л и п и н — кристаллизуется из петролейного эфира в призмах; темп. пл. 113° . Оптически неактивен. Соли его гораздо легче растворяются, чем соли куспарина.

К у с п а р е и н — темп. пл. 56° , $[\alpha]_D = -204^\circ$. Дает кристаллический подметилат, темп. пл. 156° .

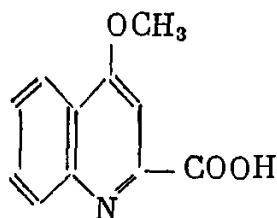
Г а л и п о и д и н — трудно растворим в органических растворителях; темп. пл. 233° . Оптически неактивен.

Г а л и п о л и н — кристаллизуется из воды; темп. пл. 193° . Растворим в щелочах.

Химические свойства и строение

К у с п а р и н — довольно сильное третичное основание; содержит одну метоксильную группу. Два остальных атома кислорода находятся в виде метилendioксигруппы.

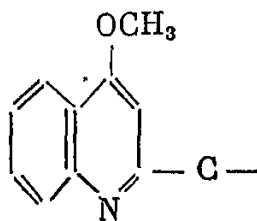
При окислении его получается 4-метоксихинолин-2-карбоновая кислота



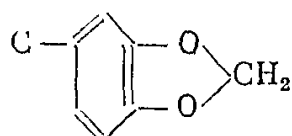
а при перегонке с цинковой пылью — хинолин.

Кроме того, при сплавлении с КОН была получена протокатеховая кислота.

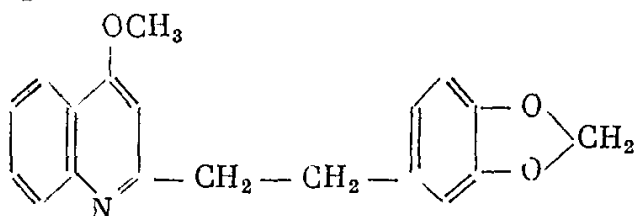
Эти данные указывают, что в куспарине имеется остаток 2-метил-4-метоксихинолина



соединенный с диоксибензольным кольцом

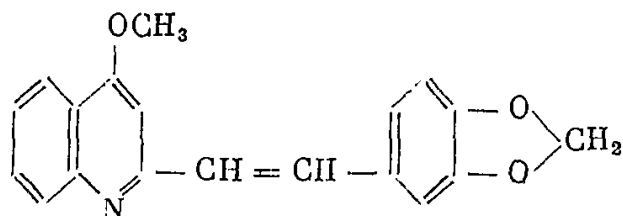


Так как в составе куспарина имеется еще один лишний углерод, то было допущено, что оба циклических остатка связаны между собой при помощи группы $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

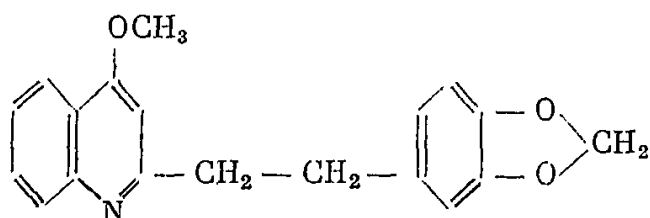


Синтез куспарина. 4-Метокси-2-метилхинолин, имеющий CH_3 -группу, стоящую в α -положении по отношению к азоту, способен конденсироваться с альдегидами.

При конденсации его с пипероналом (3,4-метилendioксибензальдегидом) было получено ненасыщенное соединение



которое при каталитическом гидрировании легко дало вещество, идентичное с природным куспаринном

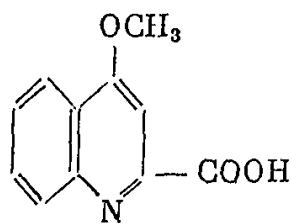


Г а л и п и н $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$ — довольно сильное третичное основание, содержит 3 метоксильные группы. При окислении галипина перманганатом были получены вератровая и 4-метокси-2-хинолинкарбоновая кислоты. Сравнивая частично развернутые формулы галипина и куспарина

галипин $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}(\text{OCH}_3)_3$,

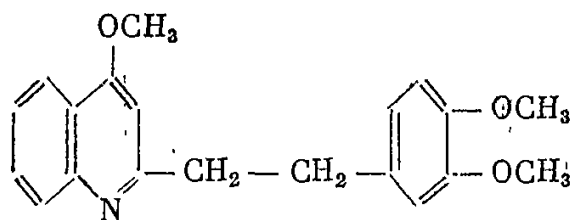
куспарин $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}(\text{O}_2\text{CH}_2)(\text{OCH}_3)$,

мы видим, что они оба являются производными одного и того же основного ядра $\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{N}$ и отличаются только природой замещающих групп. Далее, образование из обоих алкалоидов одной и той же 4-метоксихинолин-2-карбоновой кислоты

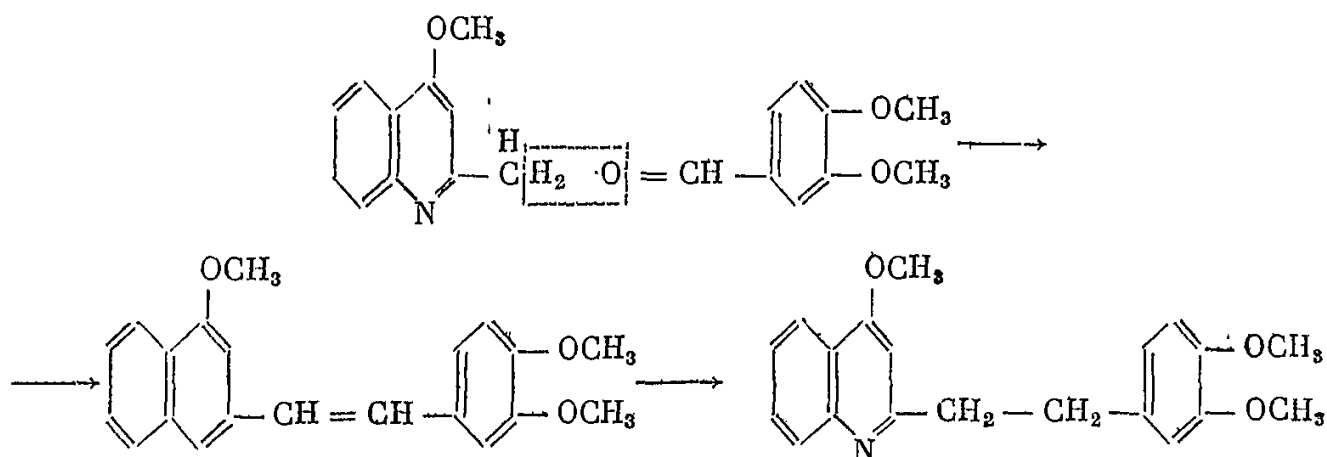


показывает, что хинолиновая половина у них одинакова, и они отличаются только тем, что в бензольном кольце галипина вместо метилendioкси-

группы стоят 2 метоксильные группы. Мы, таким образом, приходим к следующей формуле строения галипина:

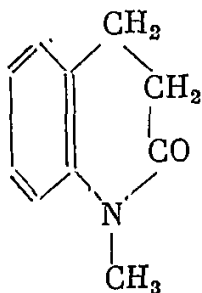


Синтез галипина был сделан путем, совершенно аналогичным синтезу куспарина, а именно: конденсацией 4-метокси-2-метилхинолина с вератровым альдегидом и каталитическим гидрированием полученного ненасыщенного основания

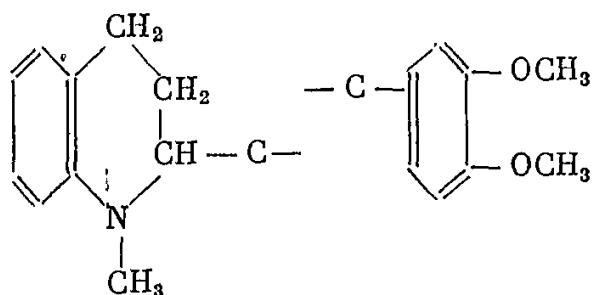


Строение куспареина [1]. Куспареин $C_{20}H_{25}O_2N$ — слабое третичное основание; содержит две метоксильные и NCH_3 -группы.

При окислении куспареина перманганатом калия получают вератровую кислоту и N-метилгидрокарбостирил



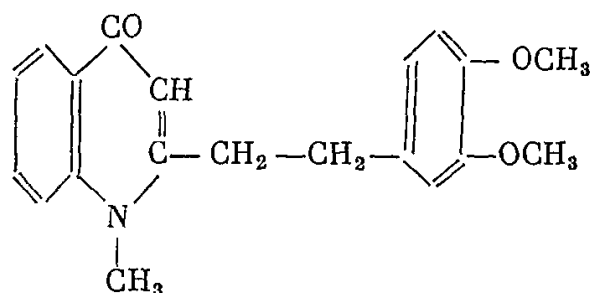
Эти данные указывают, что в куспареине имеется остаток N-метилтетрагидрохинолина, связанный с вератровой кислотой



Таким образом, для решения вопроса о строении куспареина оставалось выяснить способ связи обоих осколков.

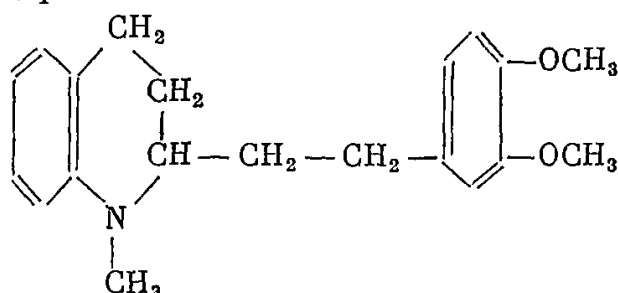
Это было установлено совершенно неожиданно получением изогалипина при слабом окислении куспареина $KMnO_4$ в ацетоне. При этой реакции

произошло окисление хинолинового кольца в γ -положении и одновременно дегидрирование в α - и β -положениях.

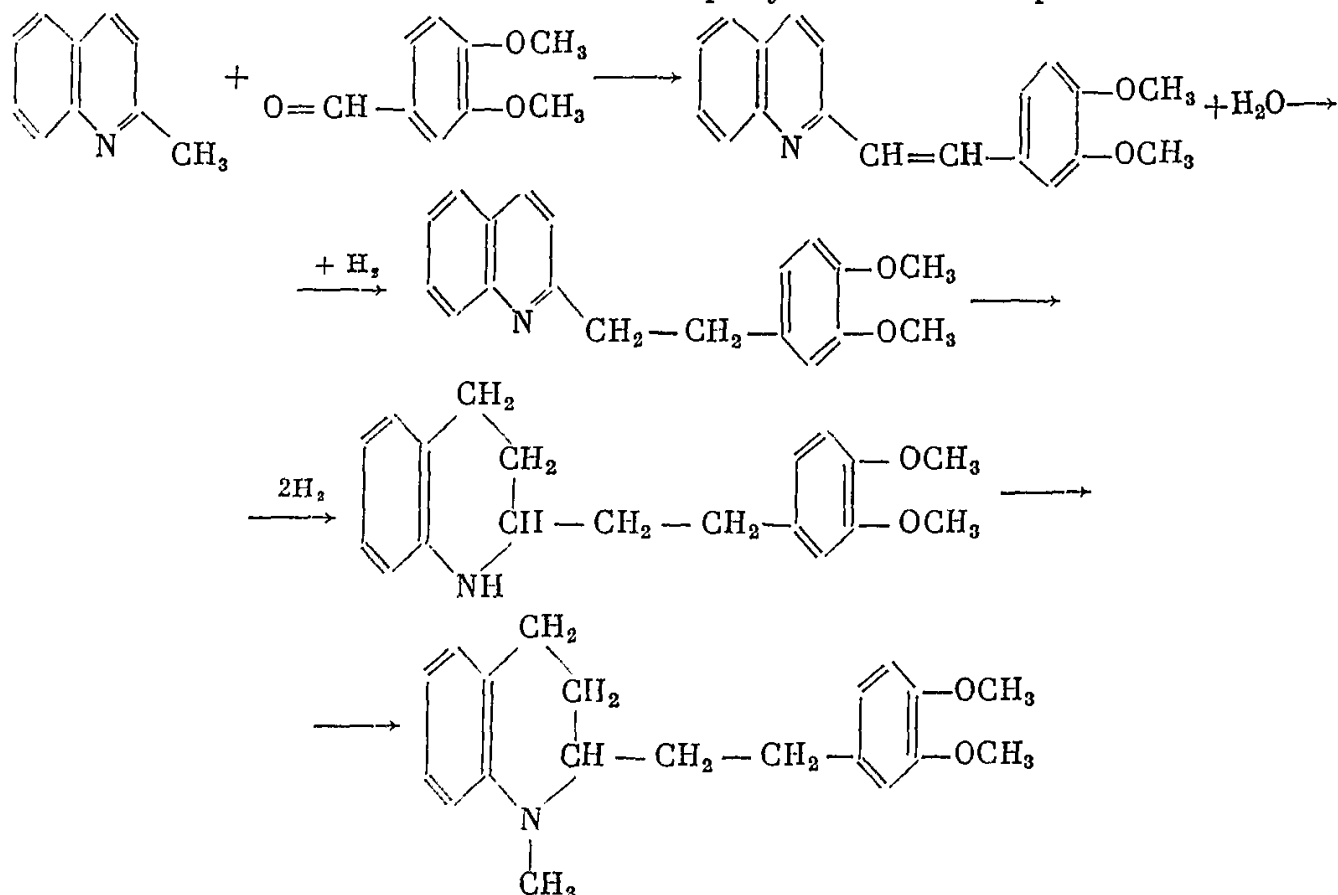


изогалипин

Отсюда следует, что куспареин является N-метил-2(3,4-диметокси- β -фенилэтил)-тетрагидрохинолином



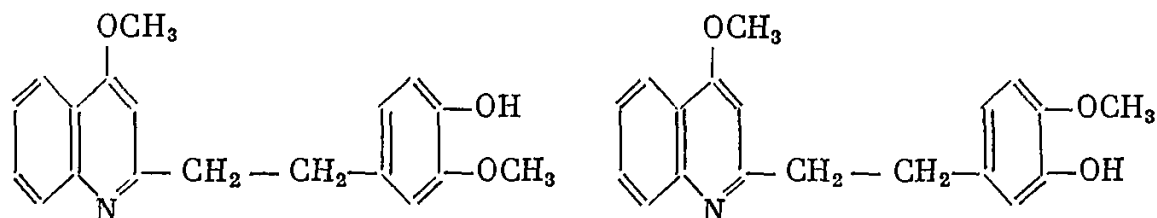
Синтез куспареина. Синтез куспареина был осуществлен путем, аналогичным синтезу галипина, а именно: конденсацией вератрового альдегида с хинальдином. Полученное ненасыщенное основание каталитически гидрировалось по месту двойной связи, затем восстанавливалось и метилировалось. Образовавшееся таким путем вещество оказалось по своим свойствам идентичным с природным куспареином, кроме температуры плавления, так как синтетический продукт является рацематом



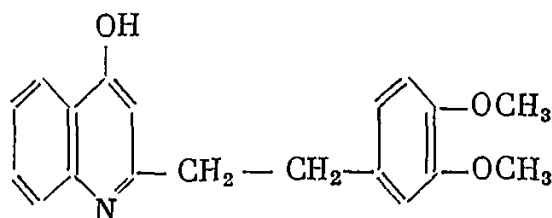
Строение галиполина. Галиполин $C_{19}H_{19}O_3N$ имеет свободную фенольную гидроксильную группу и 2 метоксильных; его формула может быть, таким образом, развернута в таком виде: $C_{17}H_{12}N(OH)(OCH_3)_2$.

При метилировании фенольного гидроксила галиполина получается галипин.

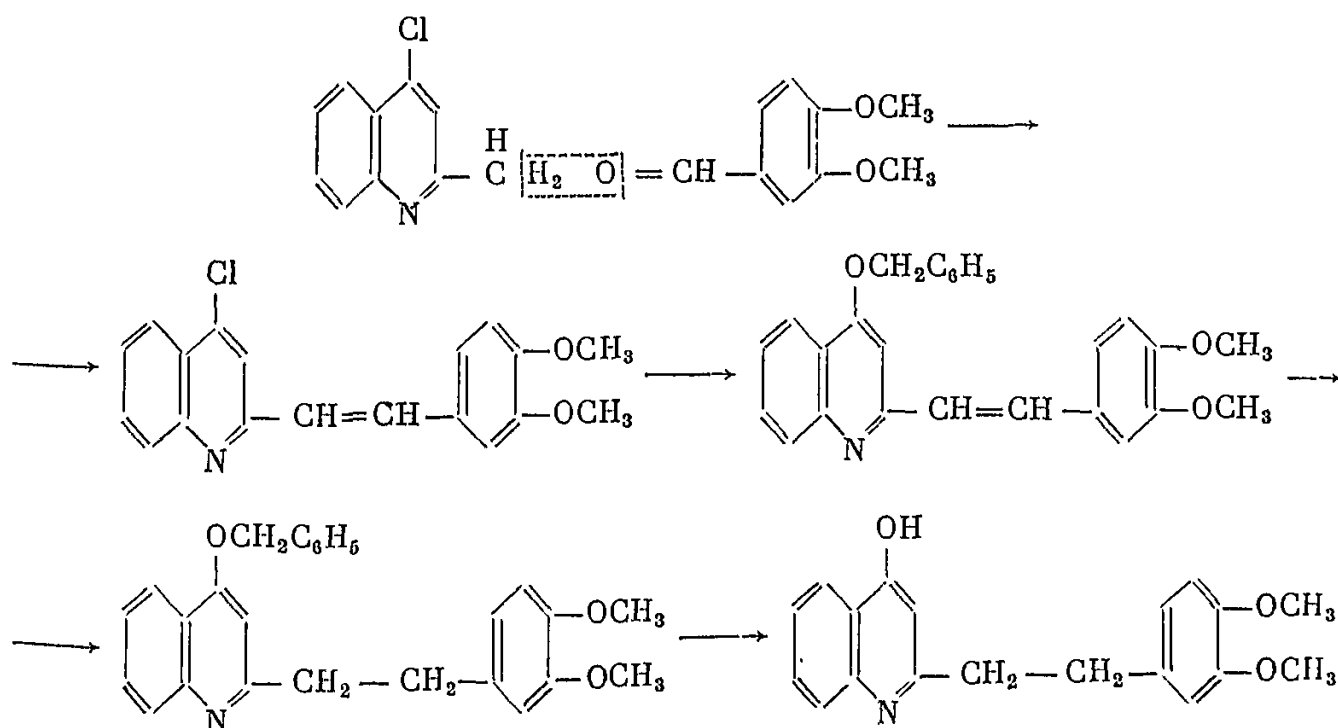
Оба алкалоида отличаются между собой только тем, что в галиполине одна из трех метоксильных групп галипина омылена. Так как все 3 группы занимают разные положения, то возможны, очевидно, 3 различных строения, выбор между которыми был сделан на основании синтеза. Вещества, имеющие строение



полученные совершенно аналогично описанному выше синтезу галипина, оказались отличными от галиполина. Для последнего осталась только формула



Синтез галиполина. 4-Метокси-2-метилхинолин был переведен (действием PCl_5) в 4-хлор-2-метилхинолин; последний конденсировался с вератровым альдегидом, и хлор замещался на группу $-\text{O}-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$; полученное вещество каталитически гидрировалось по двойной связи и омылялось нагреванием с HCl . При этом бензилоксигруппа омыляется гораздо легче, чем метоксильные группы, и удается омылить ее одну, не затрагивая двух других. Полученное таким путем вещество оказалось идентичным с галиполином



Л и т е р а т у р а

1. Schlägor, Leeb. Monatsh., 81, 714 (1950).

II. ДИКТАМНИН $C_{12}H_9O_2N$ И СКИММИАНИН $C_{14}H_{13}O_4N$

Из двух близких между собой растений семейства рутовых = *Rutaceae*, а именно: *Shimmi japonica* Thunb. и *Dictamnus albus* L., было выделено два алкалоида: диктамнин и скиммианин, весьма близких между собой по строению. Скиммианин выделен также из *Fagara* spp. и *Orixa japonica* Thunb.

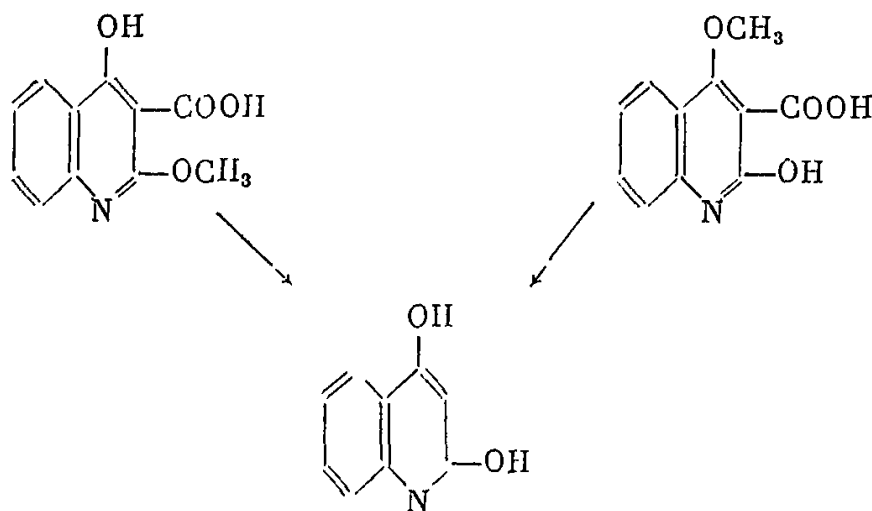
Физические свойства

Диктамнин $C_{12}H_9O_2N$ — кристаллизуется в виде призм, темп. пл. $132-133^\circ$. Оптически неактивен; трудно растворим в эфире, легко растворим в спирте, не растворим в воде. Слабое основание; соли распадаются при выпаривании их водных растворов с выделением свободного основания.

Скиммианин $C_{14}H_{13}O_4N$ — кристаллизуется в четырехгранных крупных призмах, темп. пл. 176° ; имеет нейтральную реакцию. Соли легко гидролизуются.

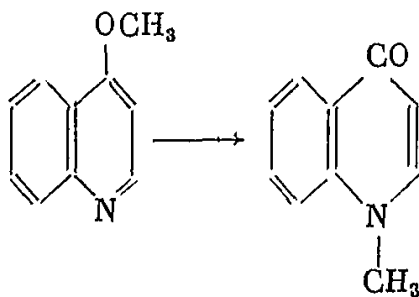
Химические свойства и строение

Строение диктамнина. Диктамнин $C_{12}H_9O_2N$ содержит одну метоксильную группу; по отношению к ацетил- и бензоилхлориду ведет себя индифферентно, второй атом кислорода находится в инертной, эфирной форме. При окислении он дает диктамниновую кислоту $C_{11}H_9O_4N$, которая при нагревании с HCl отщепляет CH_3Cl и CO_2 и образует 2,4-диоксихинолин. Для диктамниновой кислоты возможны, таким образом, 2 формулы: 2-метокси-4-оксихинолин-3-карбоновой и 2-окси-4-метокси-3-хинолинкарбоновой кислоты

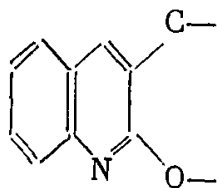


Первая из этих кислот была получена синтетически и оказалась отличной от диктамниновой кислоты. Поэтому последней надо приписать вторую формулу.

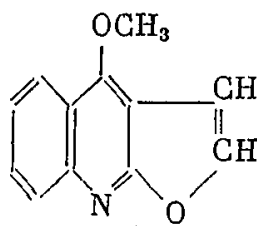
При нагревании диктамнина с CH_3J до 80° метилирования не происходит, а образуется изомерное вещество — изодиктамнин, который в отличие от диктамнина уже не содержит метоксильной группы. Такое поведение характерно для γ -алкоксихинолинов, которые при этом переходят в N-алкил- γ -хинолоны



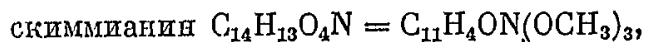
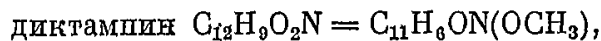
Можно поэтому считать, что диктамнин является производным такого γ -метоксихинолина. Принимая во внимание, что в диктамниновой кислоте имеется карбоксил в положении 3 и кислород в положении 2, ясно, что диктамнин должен заключать группировку



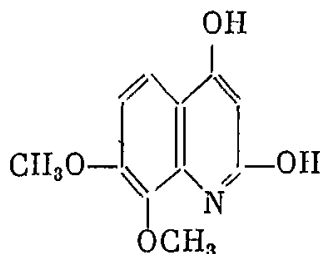
Так как при образовании диктамниновой кислоты $C_{11}H_9O_4N$ из диктамнина $C_{12}H_9O_2N$ происходит отщепление одного углерода, и так как второй кислород имеет эфирный характер, то отсюда вытекает для диктамнина следующее строение:



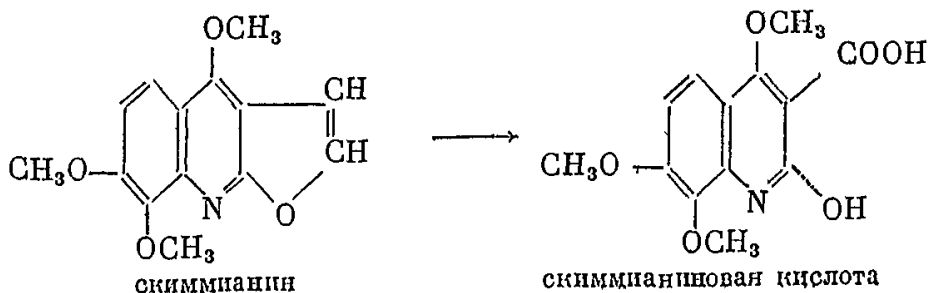
Строение скиммианина. С к и м м и а н и н $C_{14}H_{13}O_4N$ содержит 3 метоксильные группы и ведет себя совершенно аналогично диктамнину. При нагревании с CH_3J он переходит в изомерный изоскиммианин, имеющий всего 2 метоксильные группы; при окислении он дает скиммианиновую кислоту $C_{13}H_{13}O_6N$, в которой сохранились все 3 метоксильные группы исходного алкалоида. Сравнивая состав обоих алкалоидов



легко прийти к выводу, что скиммианин есть диметоксильное производное диктамнина. Это заключение было подтверждено тем, что при нагревании скиммианиновой кислоты с HCl происходит отщепление CH_3Cl и CO_2 , и образуется вещество $C_{11}H_{11}O_4N$, имеющее 2 метоксильные и 2 гидроксильные группы и идентичное с синтетическим 7,8-диметокси-2,4-диоксихинолином



На основании тех же соображений, как в случае диктамнина, мы приходим к следующим формулам для скиммианина и скиммианиновой кислоты:



Фармакологические свойства

Диктамнин впервые исследован в СССР (В. Н. Коваленко). Он вызывает энергичные сокращения мускулатуры матки экспериментальных животных. Несколько тонизирует мускулатуру кишечника. Вызывает повышение тонуса и усиление сокращений изолированного сердца.

III. АКРОНИЦИДИН $C_{15}H_{15}O_5N$

А к р о н и ц и д и н выделен Прайсом в 1949 г. из коры *Melicope fareana* [1] и Лейхом из *Acronichia baueri* Schott. [2].

Физические свойства

Акроницидин кристаллизуется из метилового или этилового спирта в бесцветных иглах или призмах, темп. пл. 136,5—137,5°. Почти нерастворим в воде и легком петролейном эфире, умеренно растворим в бензоле и этилацетате, легко растворим в хлороформе. Образует хлоргидрат в виде бледножелтых игл из ацетона, темп. пл. 120—121° (с разлож.), пикрат—длинные желтые иглы (из метанола), темп. пл. 181,5—182,5°.

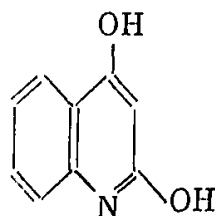
Химические свойства и строение [3]

Акроницидин — бесцветное, слабое основание; содержит 4 метоксильные группы, не содержит NCH_3 -группы. Акроницидин нерастворим в щелочах, не ацетируется, дает отрицательную реакцию на СО-группу. Самым характерным свойством акроницидина является его легкое деметилирование до желтого хинона при действии на него HNO_3 или HNO_2 .

При нагревании с CH_3J акроницидин изомеризуется в изоакроницидин, содержащий 3 метоксильные группы и одну группу NCH_3 , темп. пл. 172—173°.

Реакция превращения акроницидина в изоакроницидин при нагревании с CH_3J характерна для фуранохинолиновых алкалоидов: диктамина, γ -фагарина и скиммианина, найденных также в сем. рутовых.

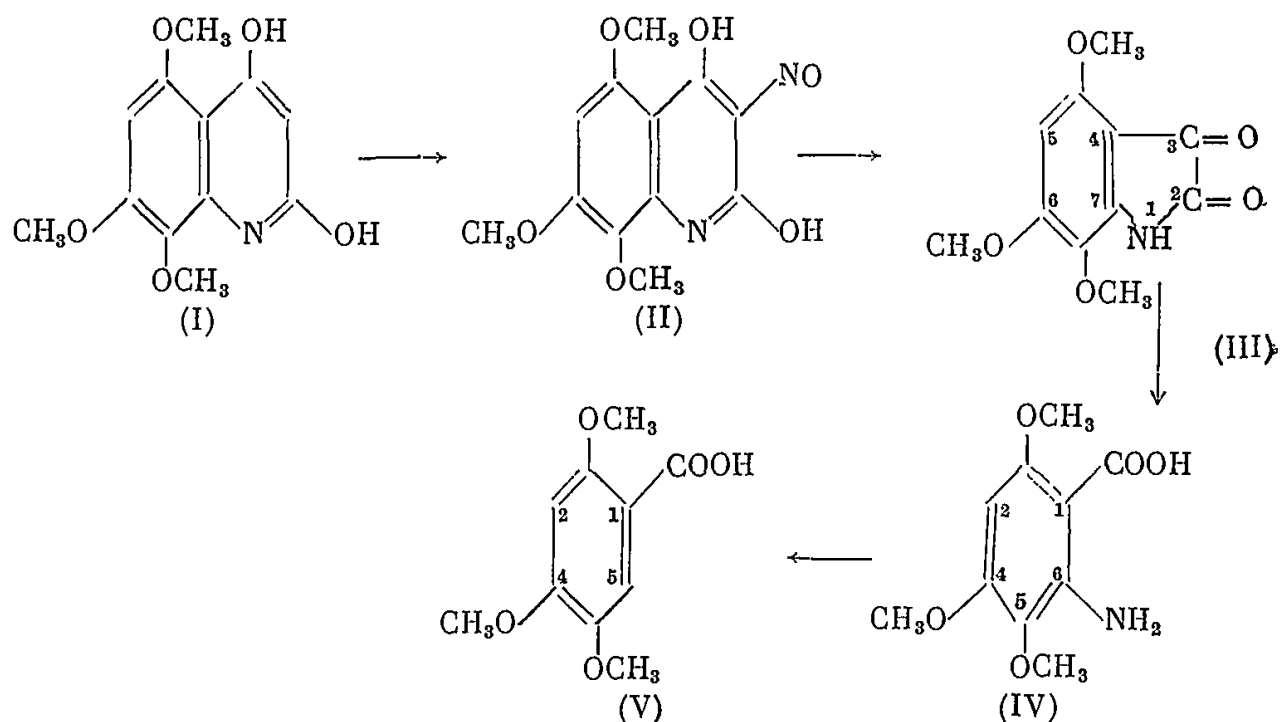
При окислении фурановых алкалоидов были получены кислоты, которые при нагревании с HCl претерпевают быстрое декарбоксилирование, а также деметилирование одной $OSCH_3$ -группы и превращаются в 2,4-диоксихинолин



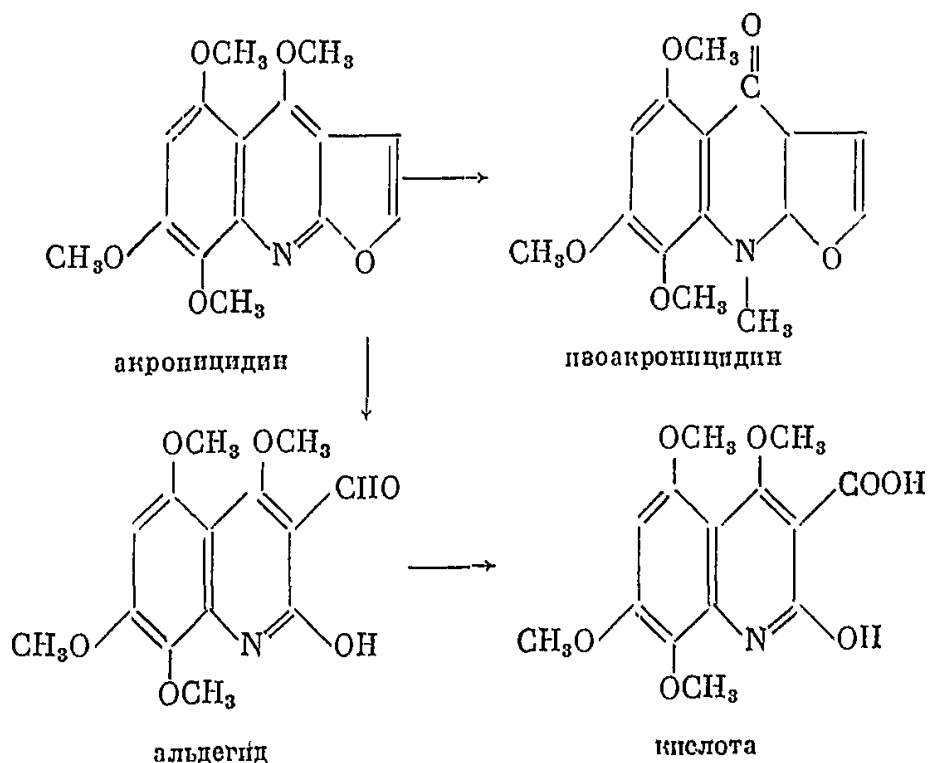
Подобно этому, при окислении акроницидина $KMnO_4$ вначале образуется альдегид $C_{14}H_{15}O_6N$, переходящий в соответствующую кислоту. Полученная кислота быстро декарбоксилируется, одна метоксильная группа в ней деметилируется, и образуется вещество $C_{12}H_{13}O_5N$, которое, аналогично хинолинуфурановым алкалоидам, может иметь строение триметокси-2,4-диоксихинолина (I). Для доказательства строения этого вещества была сделана попытка окислить его до антраниловой кислоты. Так как этот путь был безуспешен, то вещество $C_{12}H_{13}O_5N$ нитрозировалось, полу-

ченное нитрозопроизводное (II) обрабатывалось водным раствором H_2SO_4 для получения трикетотетрагидрохинолина, который должен окисляться более легко. Однако при этом было получено другое вещество $C_{11}H_{11}O_5N$ (III), содержащее 3 метоксильные группы. Оно дает реакцию на карбонильную группу и конденсируется с о-фенилендиамином до соответствующего феназина $C_{17}H_{15}O_3N_3$, а также окисляется H_2O_2 в щелочном растворе до триметоксиаминокислоты (IV). Последняя гладко дезаминируется с образованием 2,4,5-триметоксибензойной кислоты (азорновой) (V).

Отсюда следует, что вещество $C_{11}H_{11}O_5N$ есть 4,6,7-триметоксиизатин (III), а аминокислота — 6-амино-2,4,5-триметоксибензойная кислота (IV).



На основании указанных реакций для акроницидина была предложена следующая формула, хорошо объясняющая образование продуктов окисления:



Л и т е р а т у р а

1. J. R. Price. Austr. J. Sci. Res., A 2, 249 (1949).
2. F. N. Lahey, W. C. Thomas. Austr. J. Sci. Res., A 2, 423 (1949).
3. F. N. Lahey, I. A. Lamberton, J. R. Price. Austr. J. Sci. Res., A 3, 155 (1950).

IV. ГРУППА ФАГАРИНА

Из коры растения *Fagara Coco* (Gill.), произрастающего в Южной Америке (Аргентина), Штукертом в 1933 г. было выделено 4 кристаллических и 3 аморфных алкалоида.

Физические свойства

α -Фагарин $C_{21}H_{23}O_5N$. Кристаллизуется из спирта в виде призм, темп. пл. 69° . Оптически неактивен.

β -Фагарин $C_{14}H_{13}O_4N$. Кристаллизуется из хлороформа в призмах, темп. пл. 178° .

γ -Фагарин $C_{13}H_{11}O_3N$. Кристаллизуется из воды в иглах, темп. пл. $139-140^\circ$.

δ -Фагарин. Темп. пл. 136° .

κ -Фагарин. Аморфный алкалоид, состав не установлен.

Кроме этих веществ, был выделен еще аморфный алкалоид коберберин (состав не установлен), похожий по своим свойствам на берберин, фагарин-II и фагарин-III. Фагарин-II, повидимому, является изомером α -фагарина. Фагарин-III, как предполагают, принадлежит к группе криптопина.

Химические свойства и строение

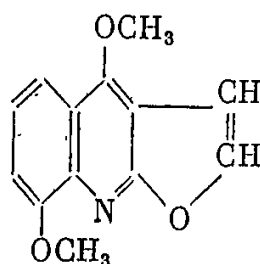
Для α -фагарина вначале была дана брутто-формула $C_{19}H_{23}O_4N$, которая затем была заменена формулой $C_{21}H_{23}O_5N$. α -Фагарин содержит одну метилendioксигруппу, две метоксильные и одну NCH_3 -группу. При перегонке с натронной известью α -фагарин дает метиламин, при окислении $KMnO_4$ в кислой среде образует формальдегид и *m*-метоксибензальдегид. В 1949 г. Редерман и сотрудники [1] установили, что α -фагарин идентичен с α -аллокриптопином. Смешанная проба α -фагарина и α -аллокриптопина, перекристаллизованных из одного и того же растворителя, не дала депрессии температуры плавления. Сравнение формы их кристаллов показало, что эти вещества одинаковы. α -Фагарин дает ангидрохлорометилат, темп. пл. 205° ; то же соединение, полученное из α -аллокриптопина, имеет темп. пл. $200-201^\circ$. Спектр поглощения в ультрафиолете этих двух алкалоидов один и тот же.

β -Фагарин, по данным Делофея и сотрудников, идентичен со скиммианином.

Строение γ -фагарина $C_{13}H_{11}O_3N$. γ -Фагарин содержит две метоксильные группы; третий атом кислорода находится в инертной эфирной форме. При окислении дает фагариновую кислоту $C_{12}H_{11}O_5N$, которая при нагревании с HCl отщепляет CH_3Cl и CO_2 и образует 2,4-диокси-8-метоксихинолин, что было доказано сравнением его с веществом, полученным синтетически. При нагревании γ -фагарина с иодистым метилом при 100° происходит не метилирование, а образование изомерного вещества, γ -изофагарина, аналогично диктамину, который в таких же условиях превра-

щается в изодиктамин. На основании изучения продуктов окисления следует, что γ -фагарин отличается от диктамина тем, что содержит еще одну метоксильную группу в положении 8.

Все эти данные приводят к следующей формуле фагарина:



Л и т е р а т у р а

1. Redermann, Bu[r]neth и др. J. Am. Chem Soc., 71, 1030 (1949).

V. ГРУППА ХИНИНА

1. ХИНИН $C_{20}H_{24}O_2N_2$

Х и н и н является, с фармакологической точки зрения, важнейшим из хинных алкалоидов.

Он был открыт, одновременно с цинхонином, Пельтье и Кавенту в 1820 г. Его формула $C_{20}H_{24}O_2N_2$ была установлена Штреккером только в 1854 г.

Физические свойства

Из растворов его солей хинин выпадает, при прибавлении аммиака, в аморфном и безводном состоянии; однако быстро переходит в кристаллический гидрат с тремя молекулами H_2O ; при определенных условиях он дает также гидрат с одной, двумя, восемью и девятью молекулами воды. При осаждении теплых растворов солей хинина содой он получается безводным, в виде мелких иголок.

Безводный хинин имеет темп. пл. 177° ; тригидрат 57° .

Хинин очень мало растворим в воде и лигроине; хорошо растворим в спирте и эфире, довольно легко в хлороформе, трудно в бензоле. Растворы хинина имеют горький вкус и сильно щелочную реакцию; $[\alpha]_D = -158,2^\circ$. Некоторые соли хинина, особенно сульфат, сильно флуоресцируют в водном растворе.

Химические свойства и строение

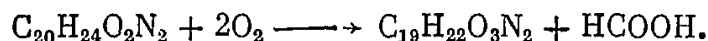
Хинин является двухкислотным, двутретичным основанием; он дает диiodэтилат и 2 изомерных моноiodметилата.

Хинин содержит 1 метоксильную и 1 гидроксильную группы. Присутствие последней доказывается образованием монобензоильного и моноацетильного производных. Присутствие метоксильной группы проявляется в отщеплении CH_3Cl или CH_3J при нагревании с HCl или HJ ; при этой реакции одновременно образуется апохинин $C_{19}H_{22}O_2N_2$ (темп. пл. 210° ; $[\alpha]_D = -178^\circ$).

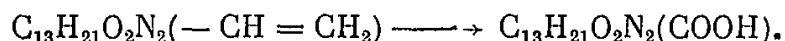
При действии едкого кали на хинин А. М. Бутлеров и А. Н. Вышнеградский впервые выделили хинолин.

Окисление хинина. Изучение продуктов окисления хинина особенно способствовало выяснению его строения. При этом молекулу удалось разбить на хорошо охарактеризованные части, природа которых позволила

узнать структуру исходного основания. Перманганат в кислой среде действует на хинин, отщепляя 1 атом углерода (в виде муравьиной кислоты), образуя вещество, названное х и т е н и н о м, по следующему уравнению:

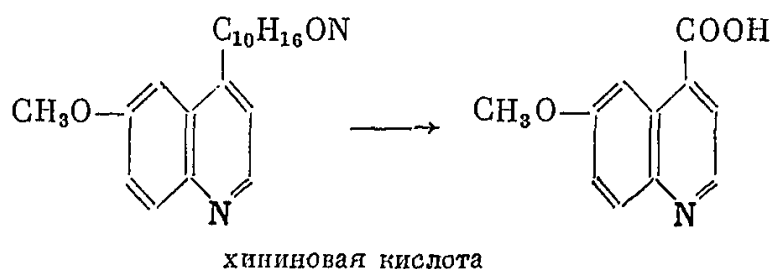


Хитенин реагирует нейтрально, является двутретичным основанием и растворяется как в кислотах, так и в щелочах. Он содержит еще спиртовую группу хинина и дает ацетильное производное. В отличие от хинина он не содержит больше двойной связи. На ее месте в нем имеется карбоксильная группа, которая может быть этерифицирована. Поэтому весьма вероятно, что реакция, ведущая к его образованию из хинина, состоит в превращении группы $-\text{CH}=\text{CH}_2$ в $-\text{COOH}$



При энергичном окислении хитенин дает те же продукты окисления, как и сам хинин.

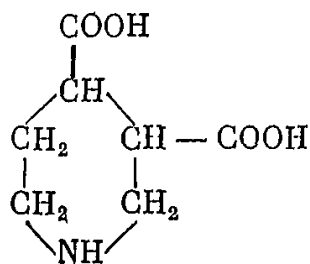
Окисление хинина хромовой кислотой протекает совершенно отлично от окисления перманганатом; при этом образуется (с выходом около 50% по весу от взятого хинина) х и н и н о в а я (6-метокси-4-хинолинкарбоновая) к и с л о т а, впервые выделенная А. А. Воскресенским



Следовательно, хинин является производным хинолина, имеющим в γ-положении боковую группу, которая при окислении образует карбоксильную группу. Гидроксильная группа хинина должна стоять в этой же боковой цепи, так как если бы она находилась в хинолиновом кольце, то при окислении образовалась бы оксихинолинкарбоновая кислота. Наряду с хининовой кислотой при этом окислении получается также смесь веществ, представляющих собой продукт окисления группы $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{ON}$. Изучение этой так называемой «второй половины» хинина, проведенное Скраупом и Кенигсом, привело к следующим результатам: из этой смеси удалось выделить 3 кислоты, а именно:

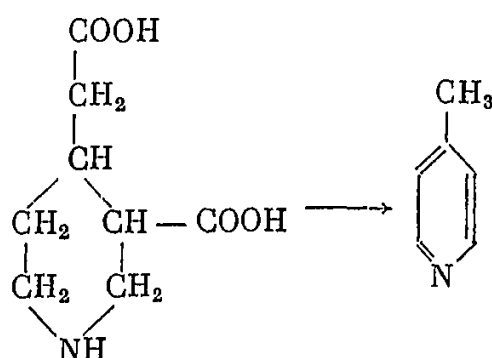
1. Двуосновную лойпоновую кислоту $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$.
2. Двуосновную цинхойпоновую кислоту $\text{C}_8\text{H}_{13}\text{O}_4\text{N}$.
3. Одноосновную кислоту $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{O}_2\text{N}$, названную мерохиненом.

Л о й п о н о в а я к и с л о т а $\text{C}_7\text{H}_{11}\text{O}_4\text{N}$ является двуосновной кислотой, содержащей группу NH и дающей ацетильное производное. По своему составу и свойствам лойпоновая кислота представляет собой гидрированную пиридиндикарбоновую кислоту. Она, действительно, оказалась идентичной с гексагидроцинхомероновой кислотой, полученной синтетическим путем

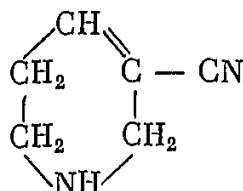


Гексагидроцинхомероновая кислота существует в двух стереоизомерных цис- и транс-формах, из которых одна неустойчива и при действии щелочей переходит во вторую стабильную форму. Лойпоновая кислота оказалась именно этой неустойчивой формой.

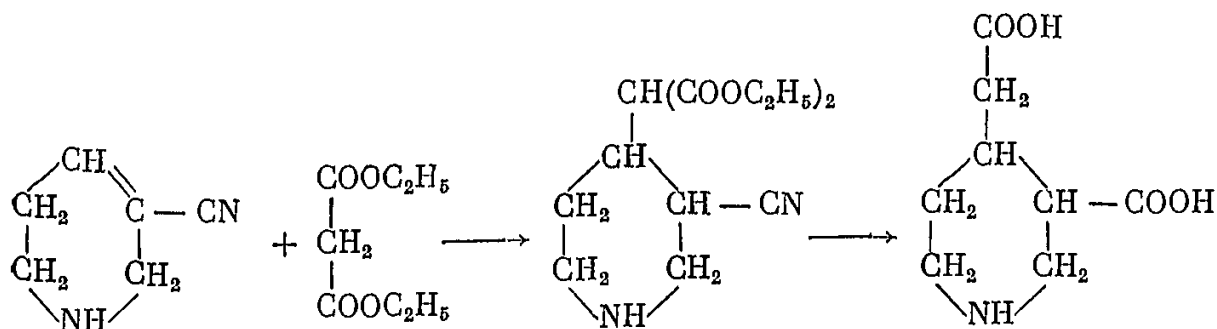
Цинхолойпоновая кислота $C_8H_{13}O_4N$ отличается от лойпоновой на метиленовую группу и является ее ближайшим гомологом. При окислении перманганатом в щелочной среде она переходит в лойпоновую кислоту. Цинхолойпоновая кислота представляет собой двуосновную кислоту, имеющую в то же время свойства и вторичного основания, дающего нитрозамин и ацетильное производное. Насыщенное, очень устойчивое вещество. При нагревании ее хлоргидрата с серной кислотой до $260-270^\circ$ происходит дегидрирование и отщепление двух молекул CO_2 с образованием γ -пиколина (γ -метилпиридина). Цинхолойпоновая кислота является поэтому замещенной пиперидиндикарбоновой кислотой. Это могло быть доказано ее синтезом



Синтез этой кислоты был проведен, исходя из хлорпропионацетали $ClCH_2CH_2-CH(OC_2H_5)_2$, который по методу, описанному уже в главе о ридинине (см. стр. 114), был переведен в тетрагидроцианпиридин



Последний конденсировался с малоновым эфиром (который присоединяется к двойной связи), а полученный продукт конденсации омылялся



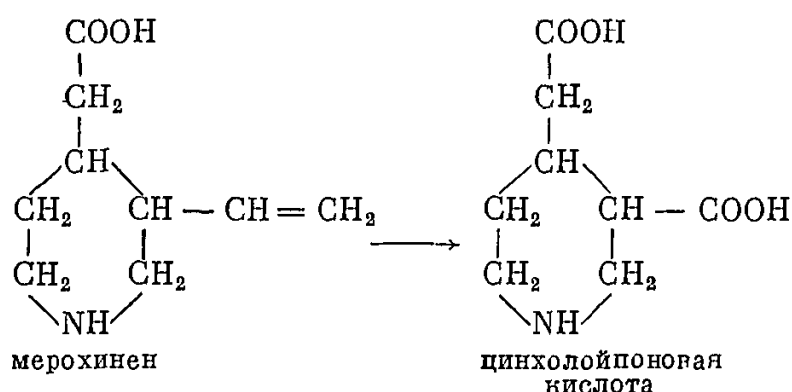
При этом получается смесь стереоизомерных кислот, одна из которых (так называемая β -форма) оказалась идентичной с цинхолойпоновой кислотой.

Строение мерохинена. Мерохинен $C_9H_{15}O_2N$ содержит карбоксильную группу и является вторичным основанием, дающим нитрозамин и ацетильное производное. При нагревании с HCl или HBr происходит отщепление карбоксильной группы.

Мерохинен стоит очень близко к цинхолойпоновой кислоте, так как при окислении распадается на цинхолойпоновую и муравьиную кислоты.

Эта реакция аналогична образованию хитенина при окислении хинина, при котором группа $—CH=CH_2$ окисляется в $—COOH$.

Так как строение цинхолойпоновой кислоты является твердо установленным, то для мерохинена получается следующая формула:

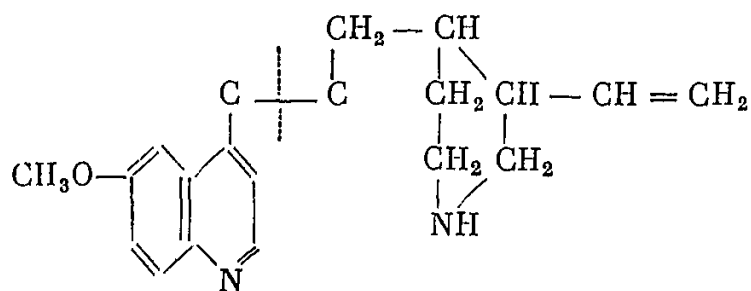


При нагревании с HCl до 250° мерохинен отщепляет молекулу CO_2 и переходит в β -коллидин (γ -метил- β -этилпиридин).

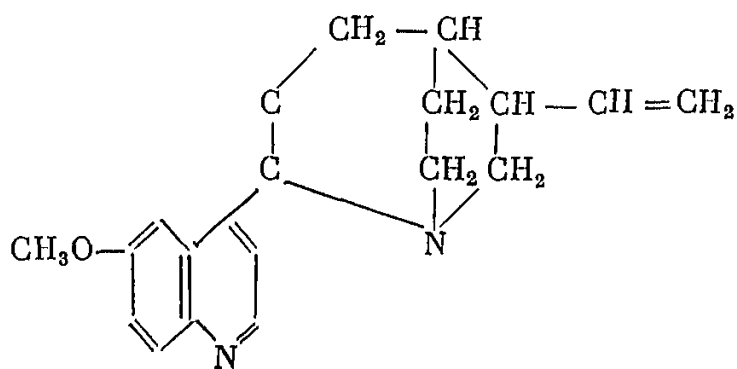
При рассмотрении продуктов окисления хинина — мерохинена, цинхолойпоновой и лойпоновой кислот — прежде всего бросается в глаза, что все эти вещества являются *вторичными* основаниями, тогда как исходный хинин есть *двутретичное* основание. Так как хинин не содержит N-метильной группы, то третичный характер азота «второй половины» может быть объяснен только тем, что этот азот стоит в узловой точке конденсированной бициклической системы.

При образовании мерохинена эта конденсированная система, очевидно, претерпевает разрыв по месту связи между азотом и углеродом; углерод окисляется до COOH -группы, а азот становится вторичным.

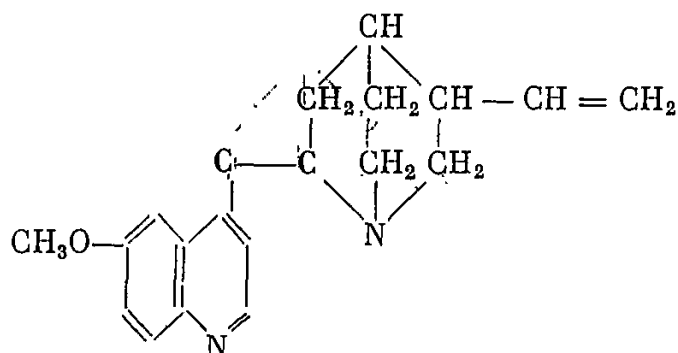
Мерохинен, получающийся при распаде молекулы хинина, содержит 9 углеродных атомов; поэтому остаток мерохинена должен быть соединен с хинолиновым кольцом посредством еще одного углеродного атома по схеме



Бициклическая система, содержащаяся во «второй половине», может быть построена по двум следующим типам:

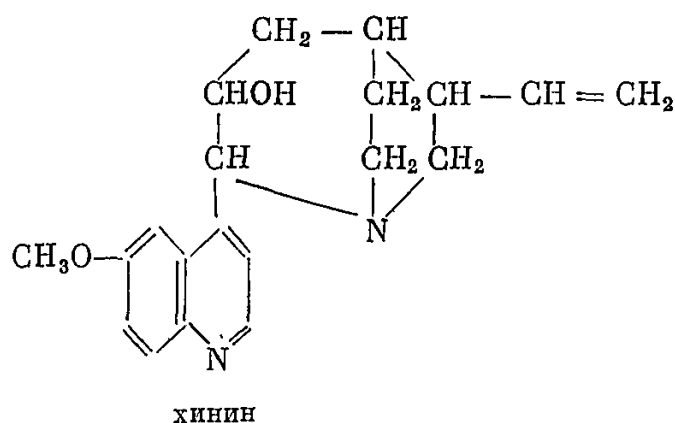


ИЛИ

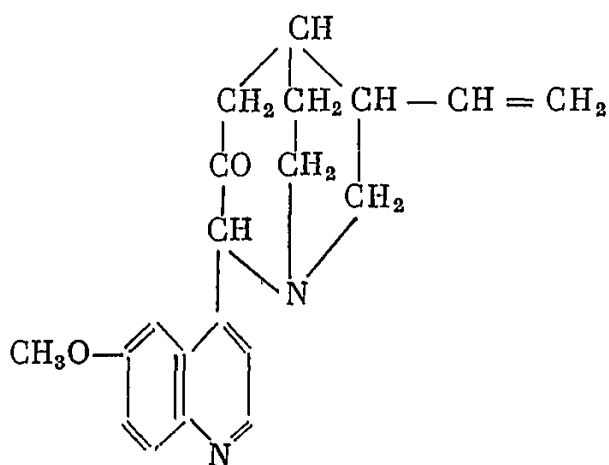
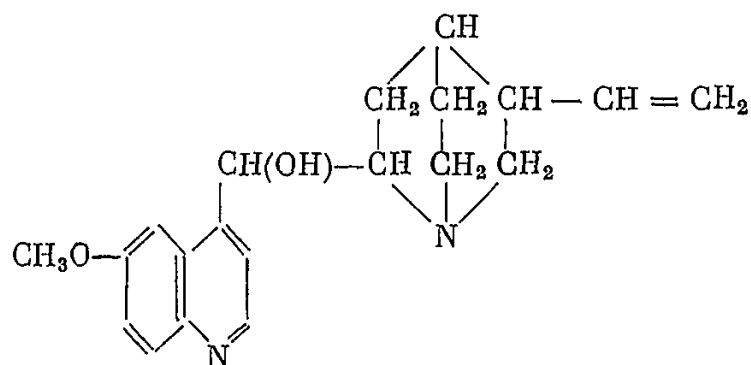


Выбор между этими схемами был сделан на основании изучения природы продукта, получаемого при осторожном окислении хинина. При этом образуется вещество кетонного характера, названное хининоном. Факт его образования показывает, что гидроксил хинина имеет вторичный характер, т. е. находится в форме —CH(OH)—

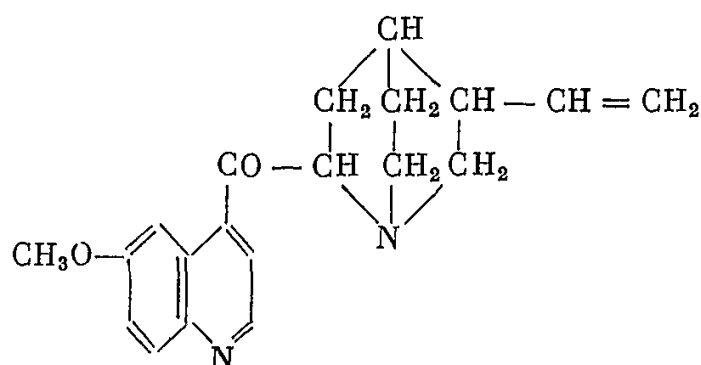
Дополняя обе указанные выше схематические формулы, мы получаем для хинина и хининона следующие выражения:



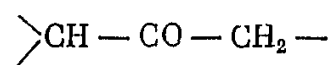
ИЛИ



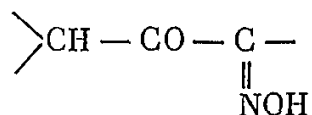
или



Изучение реакции азотистой кислоты с хинином позволило сделать выбор между этими формулами. По первой формуле, заключающей группировку



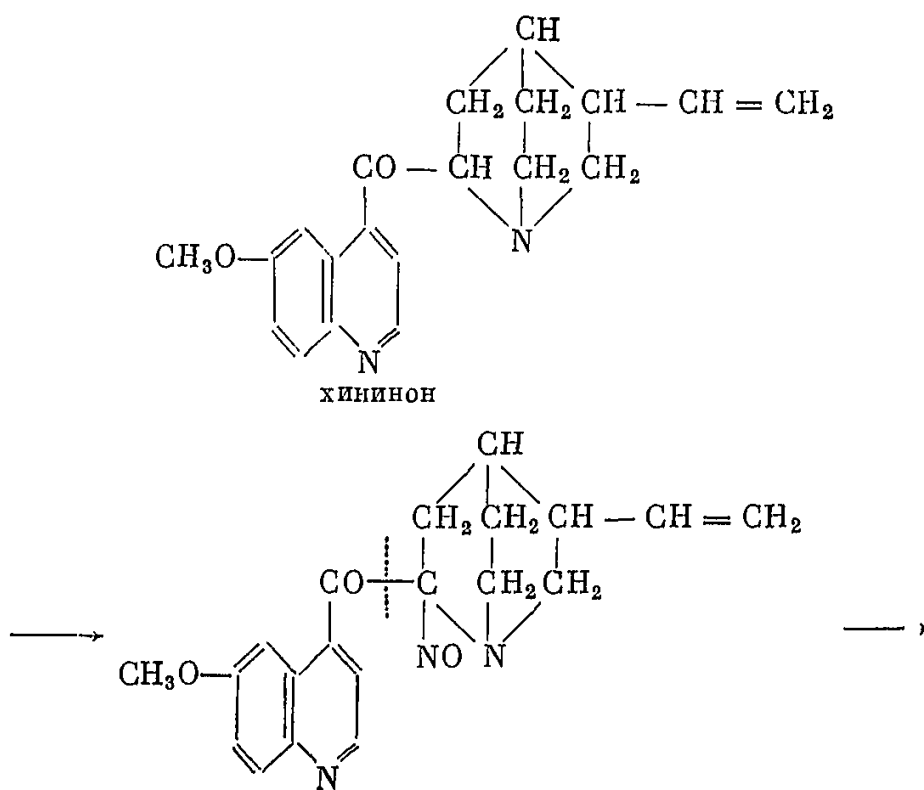
нужно было ожидать образования нормального изонитрозопроизводного

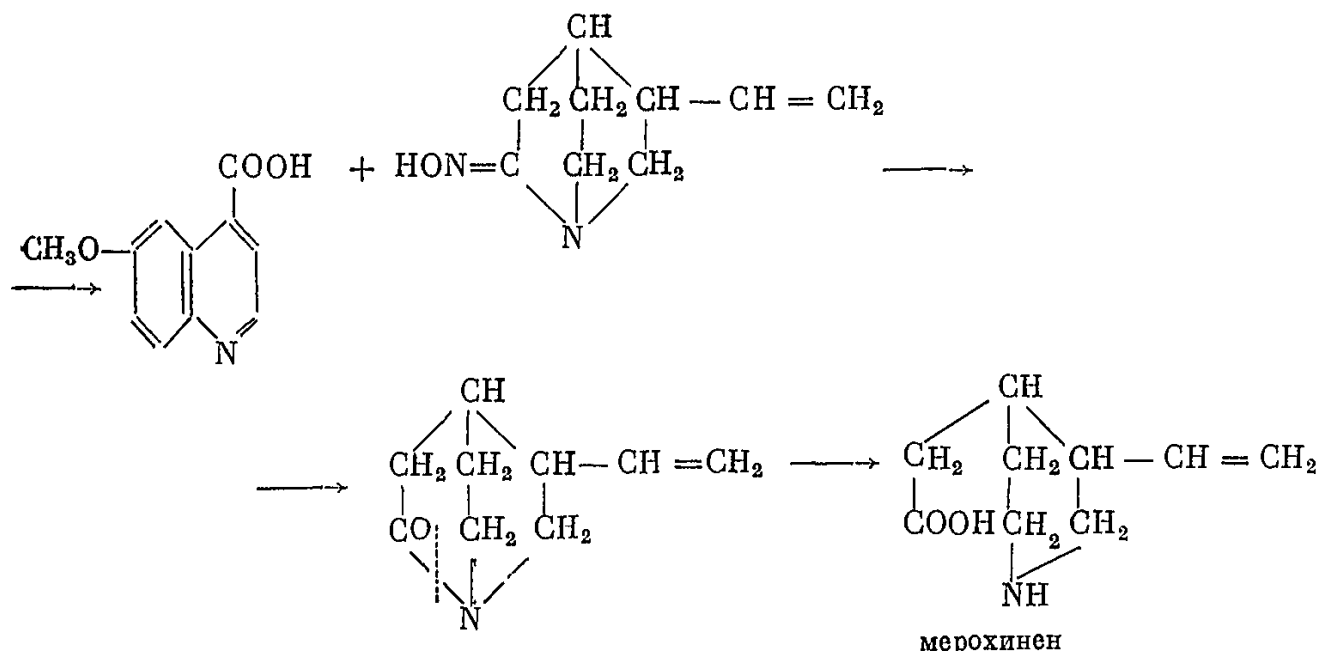


тогда как по второй формуле с группировкой $-\text{CO}-\text{CH}<$ или совершенно не должно происходить реакции, или же она должна протекать более сложно.

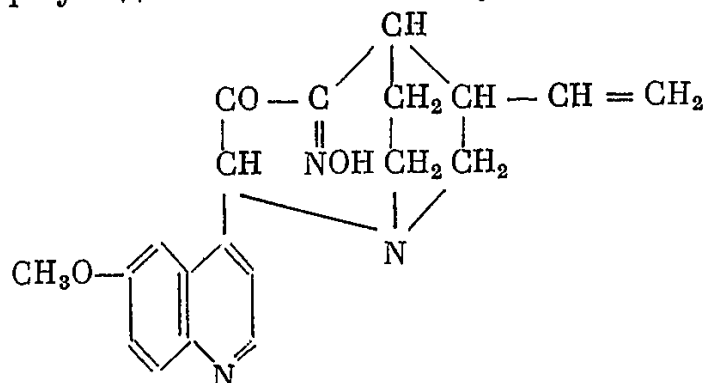
Оказалось, что азотистая кислота действует на хининон, но при этом происходит распад молекулы на хининовую кислоту и вещество, названное оксиминовинилхинуклидином.

При гидролизе этот последний распадается на гидроксиламин и мерохинен. По второй формуле реакция легко объясняется тем, что HNO_2 дает с третичным углеродным атомом неустойчивое нитрозопроизводное, тотчас же распадающееся по схеме



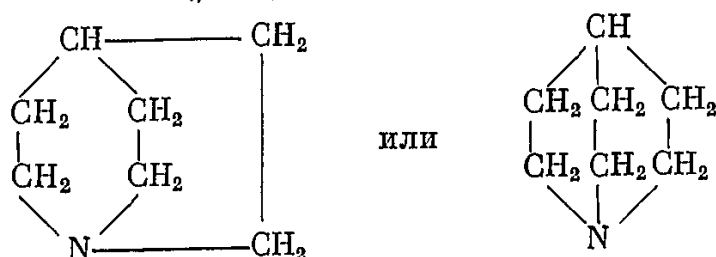


По второй формуле должно было бы получиться изонитрозопроизводное



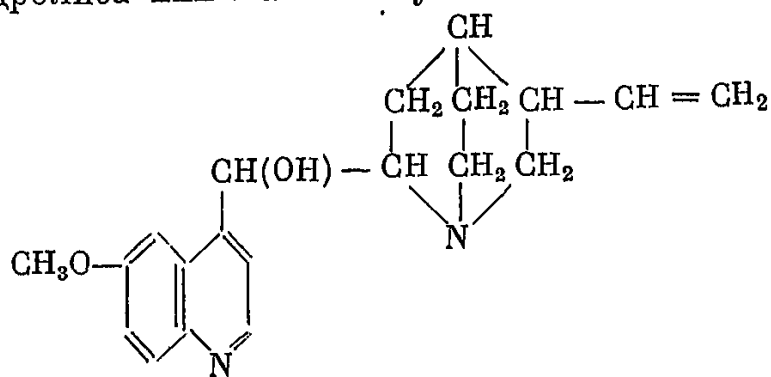
Распад такого вещества с образованием оксиминовинилхинуклидина и хининовой кислоты был бы совершенно непонятен.

Изучение реакций распада хинина привело к выводу, что в молекуле этого алкалоида имеется бициклическая группировка, составленная из двух пиперидиновых колец, соединенных между собой в положении 1,4

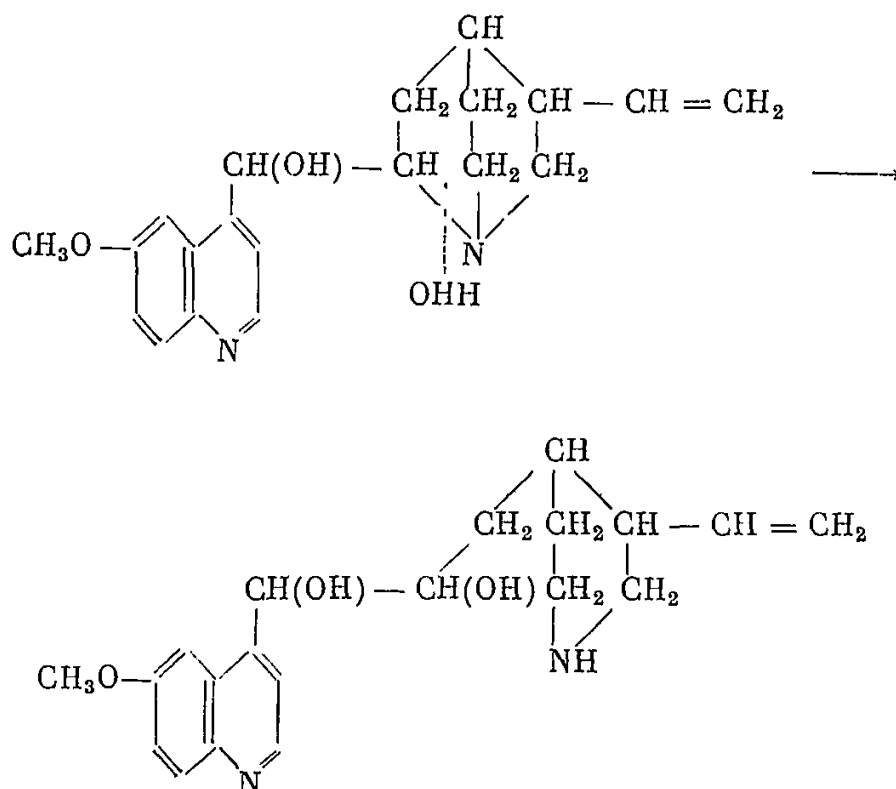


Эта группировка получила название «хинуклидиновой группировки», а вещество, имеющее такое строение, было названо х и н у к л и д и н о м. Как сам хинуклидин, так и некоторые его производные были получены синтетическим путем.

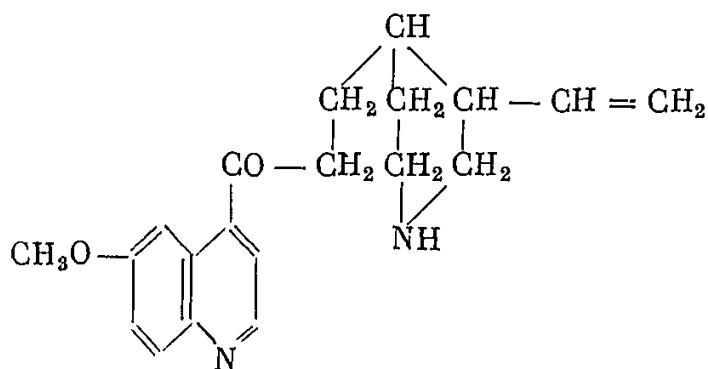
Реакции гидролиза хинина согласуются с выведенной таким образом формулой



При действии кислот хинин легко изомеризуется в вещество, названное хинотоксином, являющееся вторичным основанием кетонного характера. При его образовании сначала происходит присоединение молекулы воды с разрывом связи между азотом и углеродом и образованием вещества гликольного строения

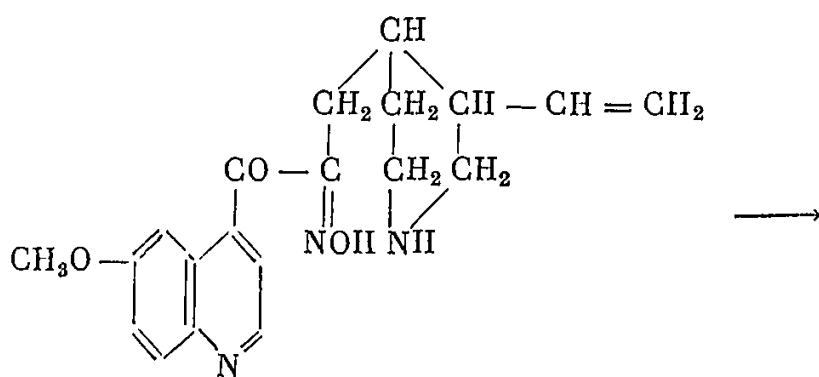


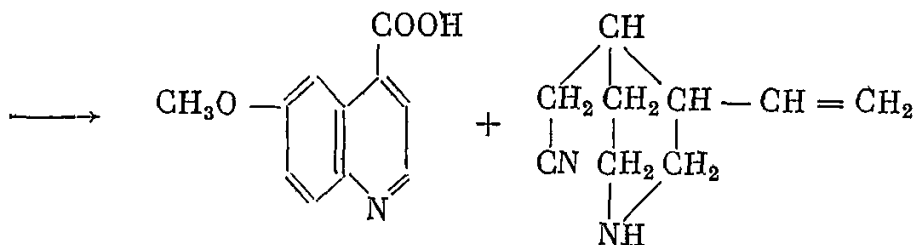
Затем этот гликоль отщепляет молекулу воды с образованием соответствующего кетона



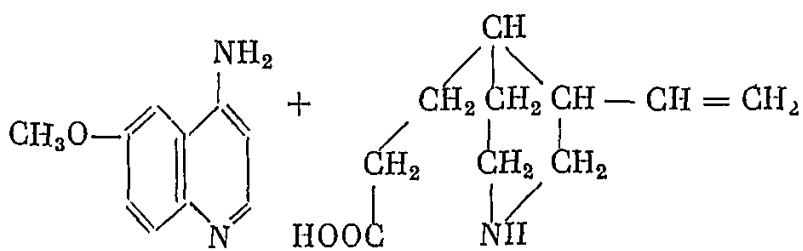
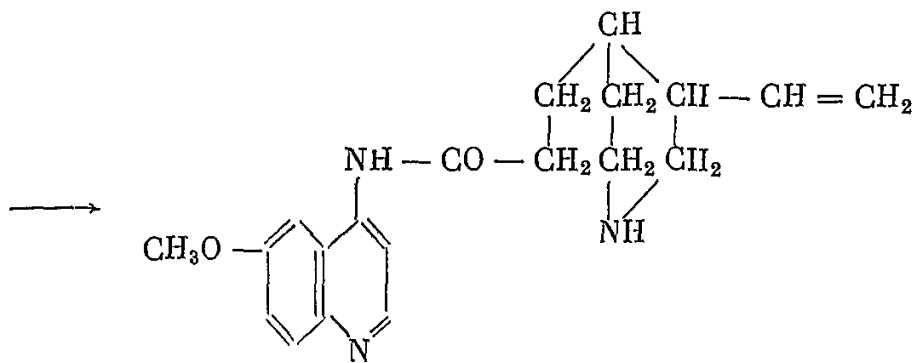
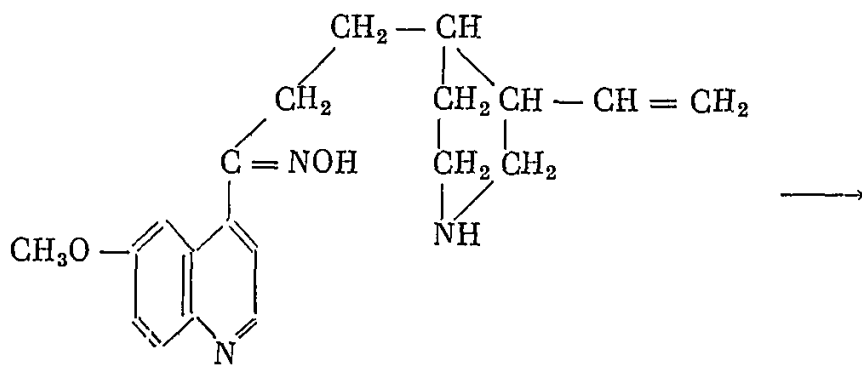
ХИНОТОКСИН

По этой формуле хинотоксин содержит группу $-\text{CH}_2-\text{CO}-$. Сообразно с этим он дает при действии HNO_2 изонитрозопроизводное, которое при действии PCl_5 претерпевает «бекмановскую перегруппировку 2-го рода» с распадом на нитрил мерохинена и хининовую кислоту





Хинотоксин дает с гидроксиламином оксим, который при действии PCl_5 тоже претерпевает бекмановскую перегруппировку, ведущую к образованию метоксиаминохинолина и высшего гомолога мерохинена, называемого пинхолойпоном



2. ДИНОНИИ $C_{19}H_{22}ON_2$

Цинхонин был выделен Пельтье и Кавенту в 1820 г. из так называемой «серой» хинной корки. Наряду с хинном, он является наиболее распространенным из хинных алкалоидов и паходится почти во всех видах хинного дерева *Cinchona* и *Remija*. Обычно его получают из маточников, остающихся при производстве хинина.

Физические свойства

Цинхонин кристаллизуется из спирта в безводных призмах, темп. пл. 264° ; $[\alpha]_D = +223^{\circ}$ (C_2H_5OH).

В струе водорода или, еще лучше, в вакууме он возгоняется без разложения. В воде и щелочах он почти нерастворим, лучше растворяется в эфире и спирте. Наилучшим растворителем является смесь хлороформа и спирта.

Химические свойства и строение

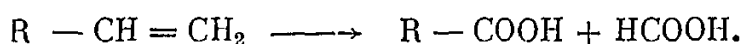
Цинхонин не содержит ни метилимидной, ни метоксильной групп. Кислород находится в виде гидроксильной группы, что доказывается образованием ацетил- и бензоилцинхонина. Эта гидроксильная группа имеет вторичный характер, так как при окислении получается кетон цинхонинон, а при восстановлении дезоксицинхонин, имеющий группу $—CH_2—$ вместо $—CH(OH)—$.

Цинхонин является *ненасыщенным* веществом, заключающим одну двойную связь; при действии хлора и брома на холоду получают продукты присоединения, содержащие 2 атома галоида и являющиеся кристаллическими, но мало устойчивыми веществами.

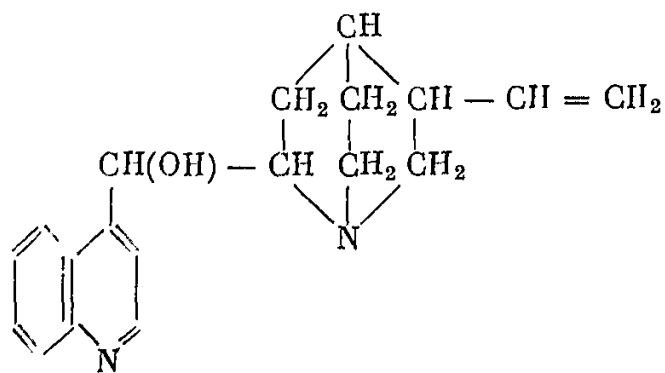
При действии галоидоводородных кислот образуются вещества, представляющие собой продукты присоединения этих кислот к двойной связи. При действии щелочей эта присоединенная кислота отщепляется, но цинхонин регенерируется при этом только частично, так как одновременно происходят процессы изомеризации.

Дибромид цинхонина $C_{19}H_{22}ON_2Br_2$ теряет $2HBr$, при действии KOH , и дает дегидроцинхонин $C_{19}H_{20}ON_2$. Это вещество (темп. пл. $202—203^\circ$), вероятно, содержит тройную связь, так как при окислении дает тот же самый цинхотенин, который получается и из цинхонина. При каталитическом гидрировании цинхонина легко происходит присоединение двух атомов водорода с образованием дигидроцинхонина. Этот последний был также найден в природе в различных видах хинного дерева.

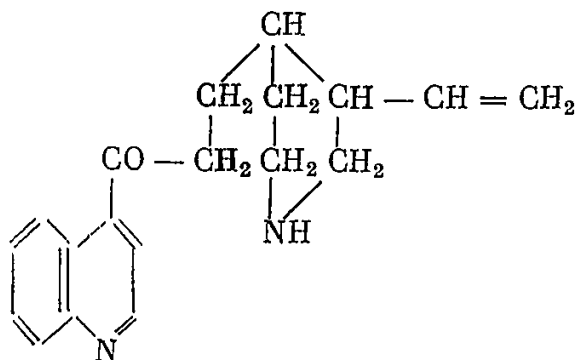
Окисление цинхонина. При окислении цинхонина перманганатом реакция протекает совершенно так же, как в случае хинина: получается вещество $C_{18}H_{20}O_3N_2$, имеющее характер аминокислоты, названное цинхотенином. При этом, очевидно, происходит разрыв двойной связи винильной группы с отщеплением муравьиной кислоты



При окислении цинхонина хромовой кислотой получают продукты, аналогичные тем, которые получают при окислении хинина, а именно: с одной стороны, цинхониновая (γ -хинолинкарбоновая) кислота, а с другой — смесь трех аминокислот: цинхолойпоновой, лойпоновой и мерохинена. Это показывает, что цинхонин построен по тому же типу, как хинин, и состоит из соединения хинолинового остатка с хинуклидиновой группировкой. Далее, результат окисления показывает, что строение этой «второй половины» одинаково в обоих алкалоидах. Все различие между хинином и цинхонином заключается, таким образом, в том, что в молекуле второго отсутствует метоксильная группа, стоящая в хинолиновом кольце хинина. Строение цинхонина выражается поэтому следующей формулой:



Как и следовало ожидать, все реакции цинхонина являются точной копией соответствующих реакций хинина. Так, например, при действии кислот он переходит в цинхотоксин



Ввиду полного сходства всех превращений этого вещества с реакциями хинотоксина мы на них не останавливаемся.

3. ЦИНХОНИДИН $C_{19}H_{22}ON_2$

Цинхонидин был открыт Винклером в 1848 г. Пастер дал ему название и доказал, что он является изомером цинхонина. Позже было доказано, что эта изомерия имеет пространственный характер.

Цинхонидин встречается во многих видах хинного дерева, например: в *Cinchona succirubra*, *C. officinalis* L., *C. lactifolia*. При получении алкалоидов из хинной корки он скопляется во фракциях, заключающих хинин, и может быть отделен от последнего осаждением их солянокислого раствора виннокислым натрием.

Физические свойства

Цинхонидин кристаллизуется из спирта в призмах, темп. пл. 207° ; $[\alpha]_D = -111^\circ$, или $[\alpha]_D = -178^\circ$ (C_2H_5OH) после дополнительной очистки.

Химические свойства

С аммиаком и хлорной водой он не дает окраски, и его соли не флуоресцируют, чем он отличается от хинина; от цинхонина его отличают левое вращение и трудная растворимость его тартрата.

Цинхонидин является стереоизомером цинхонина. Путем продолжительного нагревания цинхонина с амиловоспиртовой щелочью удастся частично превратить цинхонин в цинхонидин. Структурная близость между этими двумя алкалоидами проявляется в сходстве их реакций.

Так, при нагревании с глицерином до 200° или с разбавленной H_2SO_4 на 130° цинхонидин переходит в тот же самый цинхотоксин (цинхоницин), который получается из цинхонина. При окислении перманганатом получается цинхотенидин $C_{18}H_{20}O_3N_2$ (темп. пл. 250° , $[\alpha]_D = -201,4^\circ$), изомерный с цинхотенином и дающий при дальнейшем окислении те же продукты, как и последний. При действии PCl_5 на цинхонидин образуется цинхонидинхлорид $C_{19}H_{21}N_2Cl$, образующий при действии KOH тот же цинхен, который получается и из цинхонинхлорида. Кетон, получающийся при окислении цинхонидина, идентичен с цинхоницоном. Восстановление цинхонидинхлорида дает дезоксисоединение $C_{19}H_{22}N_2$ (темп. пл. 61°), левовращающее, не идентичное с дезоксицинхонином. Однако метил-

дезоксипинхонидин и метилдезоксипинхонин оказались идентичными. По всей вероятности, эти вещества относятся к ряду перегруппированных токсинов. Так, например, так называемый метилцинхонидин оказался идентичным с метилцинхотоксином, полученным из цинхонина.

При действии кислот и щелочей цинхонидин дает ряд левовращающих изомеров, механизм образования которых еще не выяснен.

Из цинхонидинсульфата получается при действии 50%-ной H_2SO_4 оксидигидроцинхонидин $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$ (темп. пл. 243° , $[\alpha]_D = -135^\circ$), образующийся путем присоединения воды к двойной связи и изомерный с оксидигидроцинхонином.

4. ХИНИДИН (КОНХИНИН) $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$

Хинидин был открыт Анри и Делондром в 1833 г. и был полнее охарактеризован Пастером; позднее его исследовал Гессе, называвший его конхинином.

Физические свойства

Этот стереоизомер хинина легко растворим в спирте и эфире, трудно растворим в воде и хлороформе. Из воды и из эфира он выделяется с кристаллизационным растворителем; темп. пл. $173,5^\circ$; $[\alpha]_D = +334,2^\circ$ (0,1 н. H_2SO_4) (в отличие от левовращающего хинина). Хинидин отличается от хинина легкой растворимостью его моносульфата и трудной растворимостью подгидрата.

Химические свойства

Хинидин содержит двойную связь, которая легко гидрируется каталитически. Он содержит одну метоксильную и одну гидроксильную группы; при нагревании с HCl до $140-150^\circ$ получается а п о х и н и д и н $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2 + 2\text{H}_2\text{O}$ — аморфное правовращающее основание, содержащее 2 гидроксильные группы.

Нагревание с разбавленной H_2SO_4 или с глицерином до 180° превращает хинидин в хинотоксин; при растворении хинидинсульфата в H_2SO_4 образуется изохинидин. PCl_5 с последующим действием KOH дает хинен; хромовая кислота окисляет его в хининон и далее в хининовую и цинхолойпоновую кислоты.

Все эти вещества идентичны с веществами, получаемыми из хинина.

5. ГИДРОЦИНХОНИН (ЦИНХОТИН) $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$

Гидроцинхонин был выделен Кавенту и Вильямом в 1869 г. Находится в небольшом количестве в виде примеси к сырому цинхонину. Небольшое его количество находится в цинхоние-сырце, полученном из *Remija purdieana*. Этот алкалоид идентичен с основаниями, описанными под названиями «псевдоцинхонин» (Гессе) и «цинхонифин» (Леже).

Физические свойства

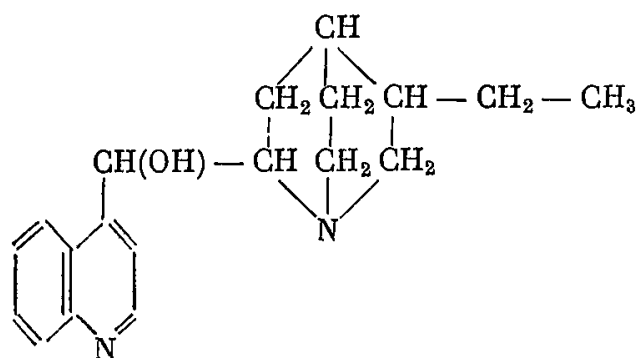
Гидроцинхонин кристаллизуется в призмах; темп. пл. $268-269^\circ$; $[\alpha]_D = +190^\circ$; в вакууме возгоняется. Труднее растворим в хлороформе, чем цинхонин.

Химические свойства

Гидроцинхонин резко отличается от четырех рассмотренных алкалоидов своим насыщенным характером: он не присоединяет ни галоидов, ни галоидоводородных кислот. Перманганат на него не действует; этим свойством можно воспользоваться для отделения его от цинхонина, который при этом разрушается. Гидроцинхонин легко нитруется; при восстановлении нитропроизводного получается амин, дающий азокрасители.

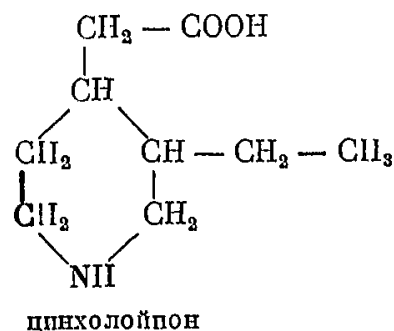
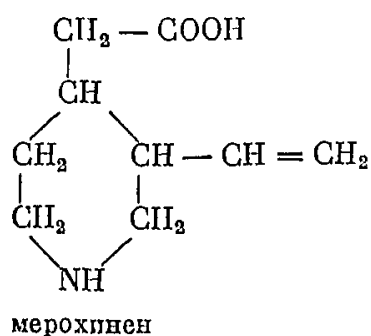
Гидроцинхонин не может быть получен из цинхонина ни путем химического гидрирования, например, натрием и спиртом, ни при помощи электролитического восстановления, так как при этом частично затрагивается и хинолиновое кольцо. Наоборот, каталитическое гидрирование (в присутствии Pt или Pd) легко позволяет присоединить 2 атома водорода к двойной связи винильной группы и перейти, таким образом, от цинхонина к гидроцинхонину.

Гидроцинхонин отличается, таким образом, от цинхонина только тем, что группа $-\text{CH}=\text{CH}_2$ последнего восстановлена в $-\text{CH}_2-\text{CH}_3$, и его строение выражается формулой



Сообразно с этим, все превращения этого алкалоида представляют полную аналогию с превращениями цинхонина. Так, например, с PCl_5 он дает гидроцинхонинхлорид $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{Cl}$, дающий с KOH и г и д р о ц и н х е н $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2$, темп. пл. 145° . При окислении получается кетон гидроцинхонинон $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ON}_2$, темп. пл. 138° , $[\alpha]_D = +76^\circ$.

Под действием кислот гидроцинхонин легко изомеризуется в соответствующий «токсин» гидроцинхотоксин, который путем восстановления может быть обратно превращен в исходное основание. При нагревании с фосфорной кислотой он распадается на лецитин и цинхолойпон $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N}$ (темп. пл. 236°), имеющий характер вторичной аминокислоты. По строению цинхолойпон соответствует мерохинесу и является его дигидропроизводным

6. ГИДРОЦИНХОНИДИН (ЦИНХАМИДИН) $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{ON}_2$

Гидроцинхонидин был выделен в 1881 г. в небольшом количестве из *Cinchona Ledgeriana* Moens.

Физические свойства

Гидроцинхонидин кристаллизуется в листочках, темп. пл. 229° , $[\alpha]_D = -98,5^{\circ}$.

Химические свойства

Сходен по всем своим свойствам с гидроцинхоином, стереоизомером которого он является. Устойчив по отношению к перманганату.

7. ГИДРОХИНИН $C_{20}H_{26}O_2N_2$

Гидрохинин был выделен Гессе в 1882 г из *Cinchona Ledgeriana*; он является обычной примесью продажного хининсульфата.

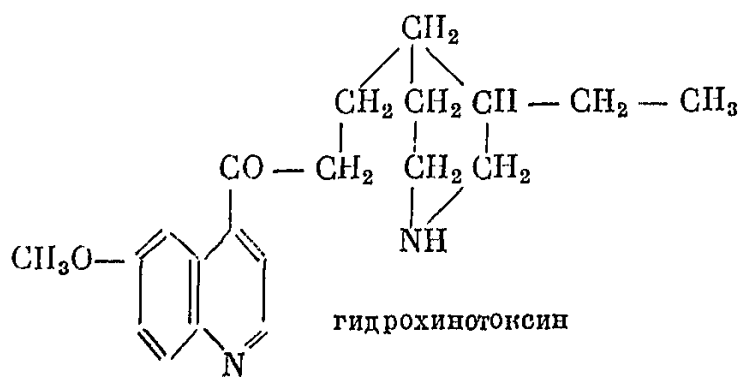
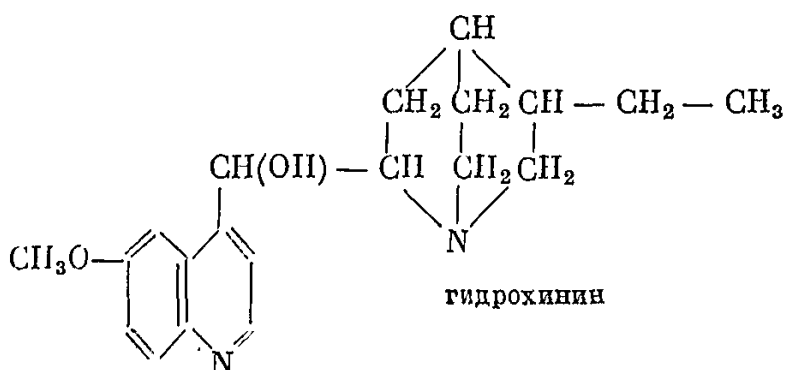
Физические свойства

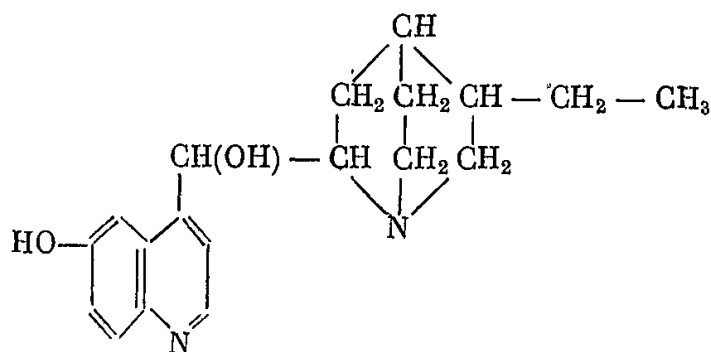
Гидрохинин кристаллизуется с 2 молекулами воды, темп. пл. 172° (безводн.), $[\alpha]_D = -142^{\circ}$ (в спирте).

Химические свойства

Гидрохинин является насыщенным, двутретичным основанием. Легко превращается в гидрохинотоксин (аналогичный хинотоксину). Гидрохинин легко получается каталитическим гидрированием хинина. При нагревании с HCl до 150° происходит омыление метоксильной группы, и образуется гидрокупреин $C_{19}H_{22}N_2(OH)_2$, являющийся соответствующим фенолом. Этот последний может быть также получен и каталитическим гидрированием природного купреина (см. ниже). Из гидрокупреина был получен ряд *о*-эфиров, заключающих высшие алкилы от C_2H_5 до C_9H_{19} . Эфиры этиловый (оптохин), изоамиловый (эйкупин) и октиловый (вупин) обладают интересными фармакологическими свойствами.

Строение гидрохинина, гидрохинотоксина и гидрокупреина выражается следующими формулами:





гидрокупреин

8. ГИДРОХИНИДИН (ГИДРОКОНХИНИН) $C_{20}H_{26}O_3N_2$

Гидрохинидин открыт Форстом и Берингером в 1881 г. Он находится в продажном хинидине, от которого может быть отделен обработкой перманганатом, разрушающим хинидин.

Физические свойства

Гидрохинидин кристаллизуется в призматических иглах с $2\frac{1}{2}$ молекулами воды, темп. пл. $166-167^\circ$. Вращает плоскость поляризации вправо, $[\alpha]_D = +299^\circ$ (0,1 н. H_2SO_4).

Химические свойства

Химические свойства гидрохинидина мало изучены. Соляная кислота при 150° омыляет его с отщеплением CH_3Cl . Окисление гидрохинидина при помощи CrO_3 дает хининовую кислоту.

9. КУПРЕИН $C_{19}H_{22}O_2N_2$

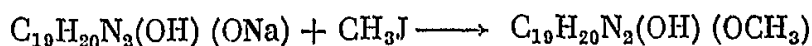
Купреин был открыт Паулем и Коунлеем в 1884 г. в коре *Remija redunculata* (так называемая корка «сиргеа», или «медная», получившая это название из-за ее медно-красного цвета).

Физические свойства

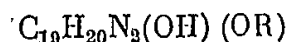
Купреин кристаллизуется в бесцветных призмах с двумя молекулами воды, темп. пл. $201-202^\circ$ (безводн.), $[\alpha]_D = -174^\circ$ (в спирте). Трудно растворим в эфире и хлороформе, легко в спирте.

Химические свойства и строение

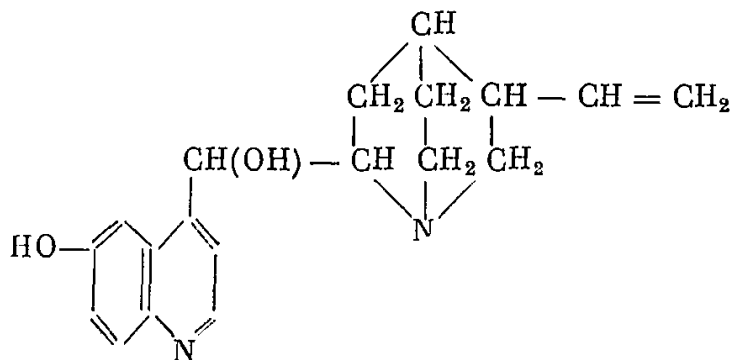
Купреин дает диацетильное производное, что указывает на наличие двух гидроксильных групп, одна из которых имеет фенольный характер, так как купреин растворим в едких щелочах. При нагревании с HCl до 140° купреин переходит в тот же самый аллохинин $C_{19}H_{22}O_2N_2$, который в тех же условиях получается и из хинина. При метилировании купреина образуется хинин. Это показывает, что эти два алкалоида стоят друг к другу в отношении фенола и его метилового эфира



Применяя для алкилирования высшие гомологи галоалкилов, можно получить гомологи хинина



При каталитическом гидрировании купреина получается гидрокупреин $C_{19}H_{24}O_2N_2$, о котором мы уже говорили выше (см. гидрохинин). Строение купреина выражается, таким образом, формулой



10. ГОМОХИНИН $C_{39}H_{46}O_4N_4$

Пауль и Коунлей нашли, что в коре *Remija pedunculata* находится вещество состава $C_{39}H_{46}O_4N_4$, названное ими «гомохинином».

Физические свойства

Гомохинин кристаллизуется из эфира с $2H_2O$ в листочках или с $4H_2O$, в призмах темп. пл. 177° (безводн.), $[\alpha]_D = -235^\circ$.

Легко растворяется в спирте и хлороформе.

Химические свойства

Гомохинин представляет собой молекулярное соединение купреина и хинина $C_{19}H_{22}O_2N_2 + C_{20}H_{24}O_2N_2$. Он получается, если осаждают аммиаком раствор смеси хлоргидратов хинина и купреина. Обработывая гомохинин едкой щелочью, легко разделить его на составные части, из которых купреин как фенол переходит в раствор, а хинин остается нерастворенным.

11. ХИНОТОКСИН (ХИНИЦИН) $C_{20}H_{24}O_2N_2$

Это вещество было впервые открыто Пастером в 1853 г. при нагревании хинина с очень разбавленной HCl до $120-130^\circ$. Несколько позже Говард нашел его в некоторых сортах хинной корки.

Физические свойства

Хинотоксин — желтое масло, $[\alpha]_D = +38,4^\circ$ ($CHCl_3$). Легко растворим в спирте и эфире. Для очистки применяется хорошо кристаллизующийся оксалат.

Химические свойства и строение

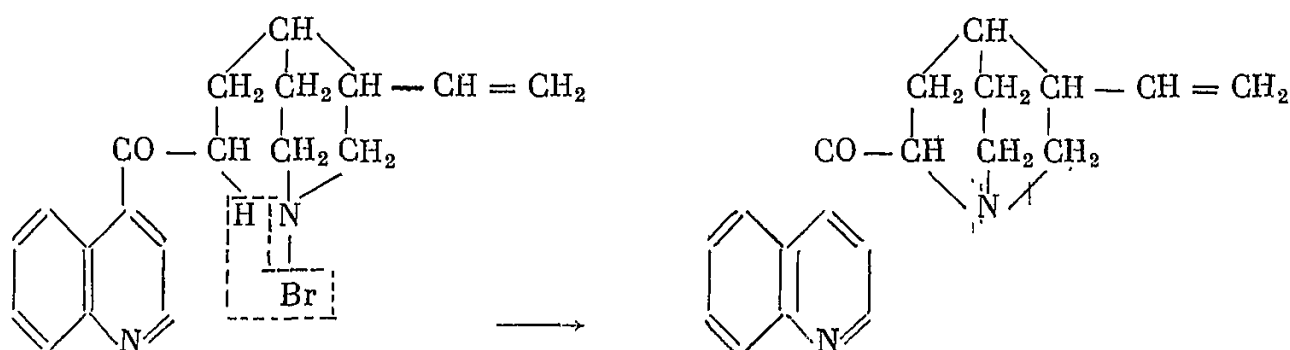
Природный «хиницин» оказался идентичным с хинотоксином, получаемым при действии кислот на хинин. Его строение подробно рассмотрено в главе о хинине.

СИНТЕЗЫ В РЯДУ ХИННЫХ АЛКАЛОИДОВ

Ввиду той важной роли, которую играет хинин в качестве антималярийного средства (до 1928 г. он был единственным специфическим средством для лечения этой болезни), не было недостатка в попытках его

синтеза¹. Эти попытки, очевидно, могли быть предприняты только после того, как была строго доказана структура этого алкалоида. Не останавливаясь на всех работах, предпринятых в этом направлении, укажу только, что Рабе и его сотрудникам удалось после многолетних трудов провести синтез гидрированных алкалоидов — гидрохинина и гидроцинхонина. Синтез самого хинина, заключающего винильную группу, осуществлен только в 1945 г. Вудвордом.

Первым и весьма важным шагом на пути этого синтеза было обратное превращение хинотоксина и цинхотоксина в исходные алкалоиды — хинин и цинхонин. Эта реакция была реализована Рабе (1911) следующим путем: при действии NaBrO на цинхотоксин происходит замена водорода имидной группы на бром с образованием броаида, который при действии щелочей отщепляет HBr с замыканием хинуклидинового кольца и образованием цинхонина



Цинхонинон при восстановлении легко переходит в цинхонин.

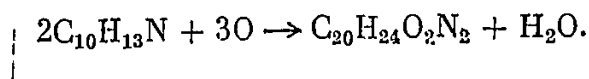
Проблема синтеза хинных алкалоидов сводится, таким образом, к синтезу соответствующих токсинов, что является значительным облегчением, так как последние представляют собой, по сравнению с хинуклидиновыми производными, вещества более простого строения, заключающие простое пиперидиновое кольцо.

Синтез этих токсинов распадается, естественно, на 2 части:

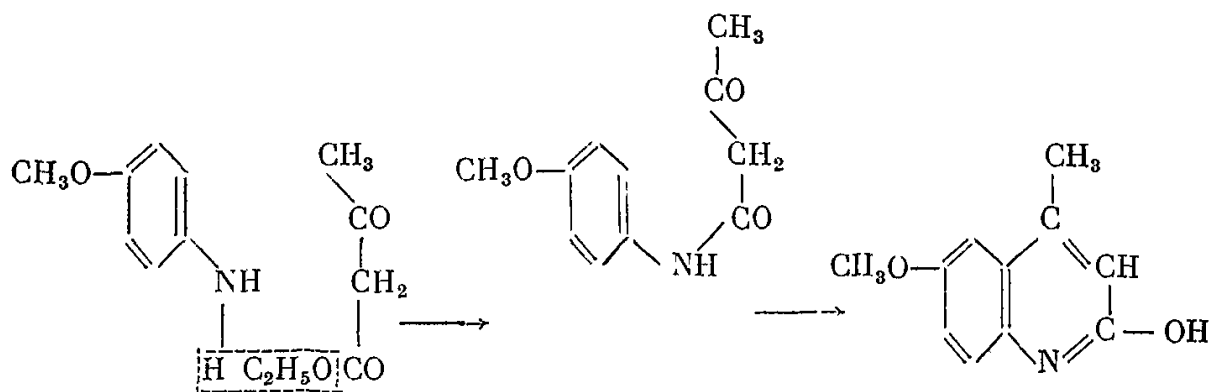
- а) синтез продуктов их распада: хининовой и цинхониновой кислот, с одной стороны, и кислот типа мерохинена, с другой, — и
- б) соединение этих двух остатков в молекулу токсина.

а) *Синтез хининовой кислоты.* Для синтеза этой кислоты был предложен ряд методов, из которых ниже приводится только синтез Рабе. Из *p*-аницидина и ацетоуксусного эфира получается ацетилацет-*p*-метоксианилид, который легко конденсируется в 2-окси-4-метил-6-метоксихинолин

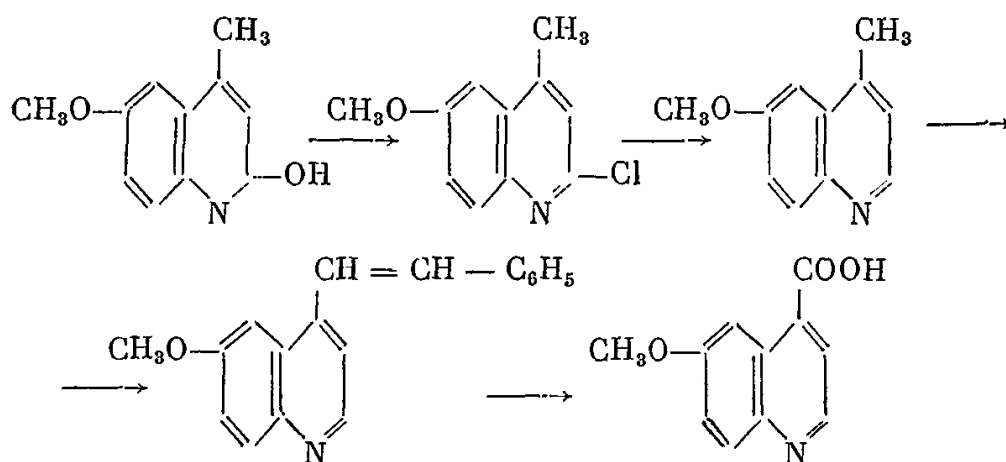
¹ В качестве интересной исторической ссылки укажем, что первая попытка в этом направлении была сделана уже в 1851 г. Вильямом Перкинсом. В то время не только о строении хинина не имели никакого представления, но и структурной химии вообще еще не существовало. Поэтому о существовании аналогии между двумя веществами часто судили просто на основании наличия некоторой аналогии между их брутто-формулами. Так как состав хинина, незадолго до этого установленный Штреккером, выражается формулой $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$, то Перкин думал, что достаточно взять 2 молекулы аллилтолуидина, имеющего состав $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{N}$, отнять от них 2 атома водорода и прибавить 2 атома кислорода, чтобы образовался хинин по уравнению



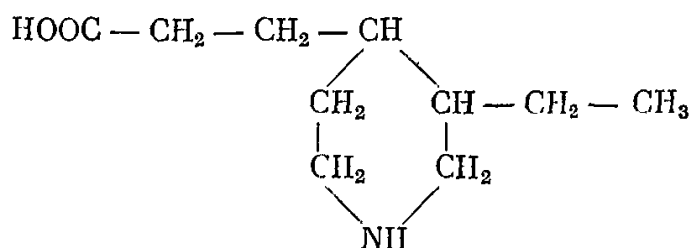
Хинина при окислении аллилтолуидина, конечно, не получилось.



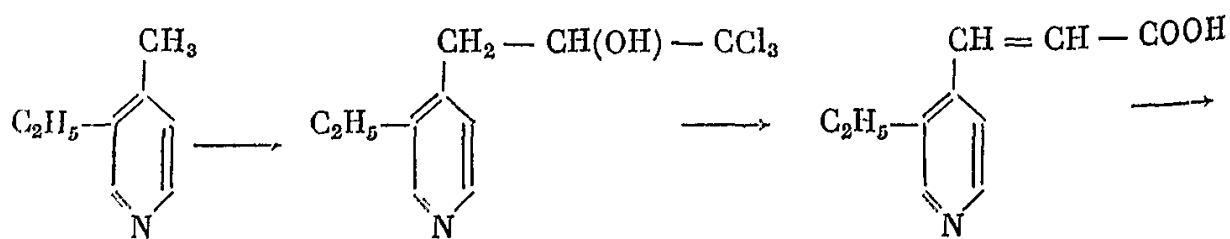
При действии на это вещество PCl_5 гидроксильная группа замещается на хлор, а хлорированное производное восстанавливается в 4-метил-6-метоксихинолин. Последний конденсируется с бензальдегидом в соответствующее бензилиденное производное, которое при окислении перманганатом дает хининовую кислоту

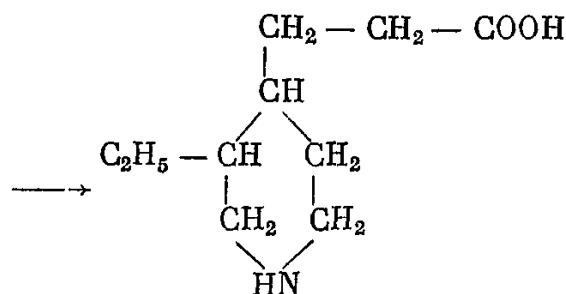


Синтез кислот типа мерохинена. Ввиду тех трудностей, которых можно было ожидать на пути синтеза веществ, заключающих винильную группу, синтез был проведен с веществом, которое должно было привести к гидрохинину, а именно: к этилпиперидилпропионовой кислоте (называемой гомоцинхолойпоном)

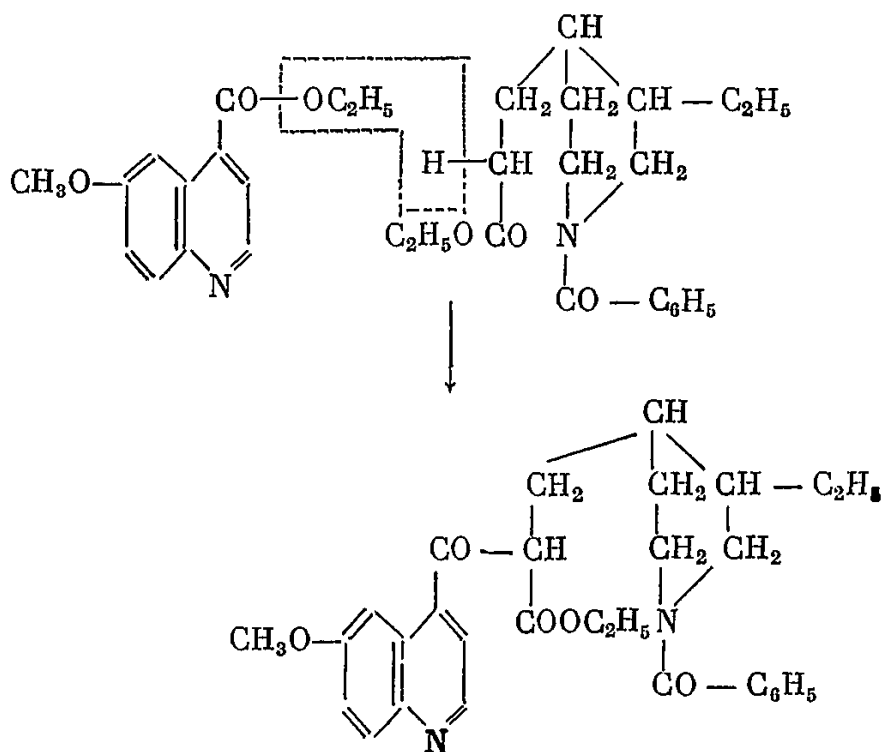


Исходным материалом послужил β -коллидин (γ -метил- β -этилпиридин), который при конденсации с хлоралем дает этилпиридилтрихлороксипропан. При омылении этого вещества образуется соответствующая акриловая кислота, дающая при каталитическом гидрировании гомоцинхолойпоновую кислоту

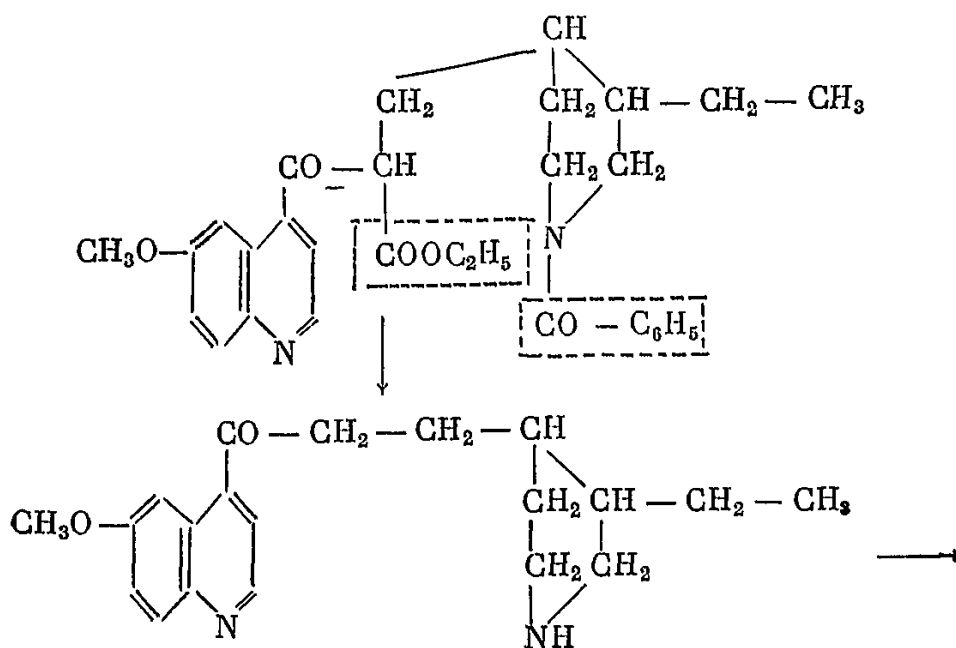




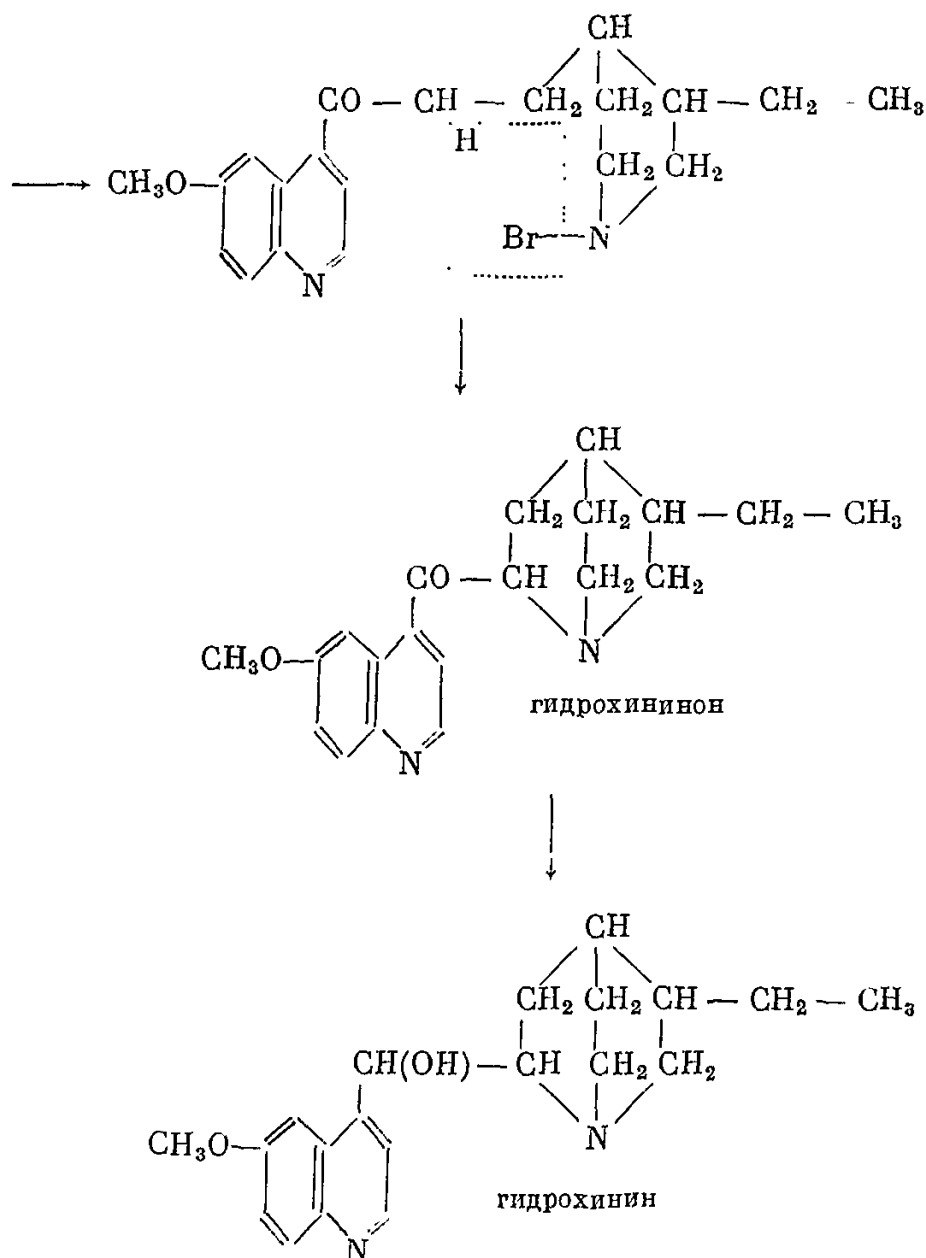
б) *Синтез гидрохинотоксина*. Для соединения обоих остатков хининовой кислоты и гомоцинхолойпона первая вначале переводится в этиловый эфир, а второй в этиловый эфир N-бензоильного производного. Оба эти вещества под действием этилата натрия конденсируются в соответствующий кетоэфир



При омылении этого вещества отщепляются карбоксильная и бензоильная группы, и получается гидрохинотоксин, который, как указано выше, переходя через N-бромамин, дает гидрохининон и гидрохинин

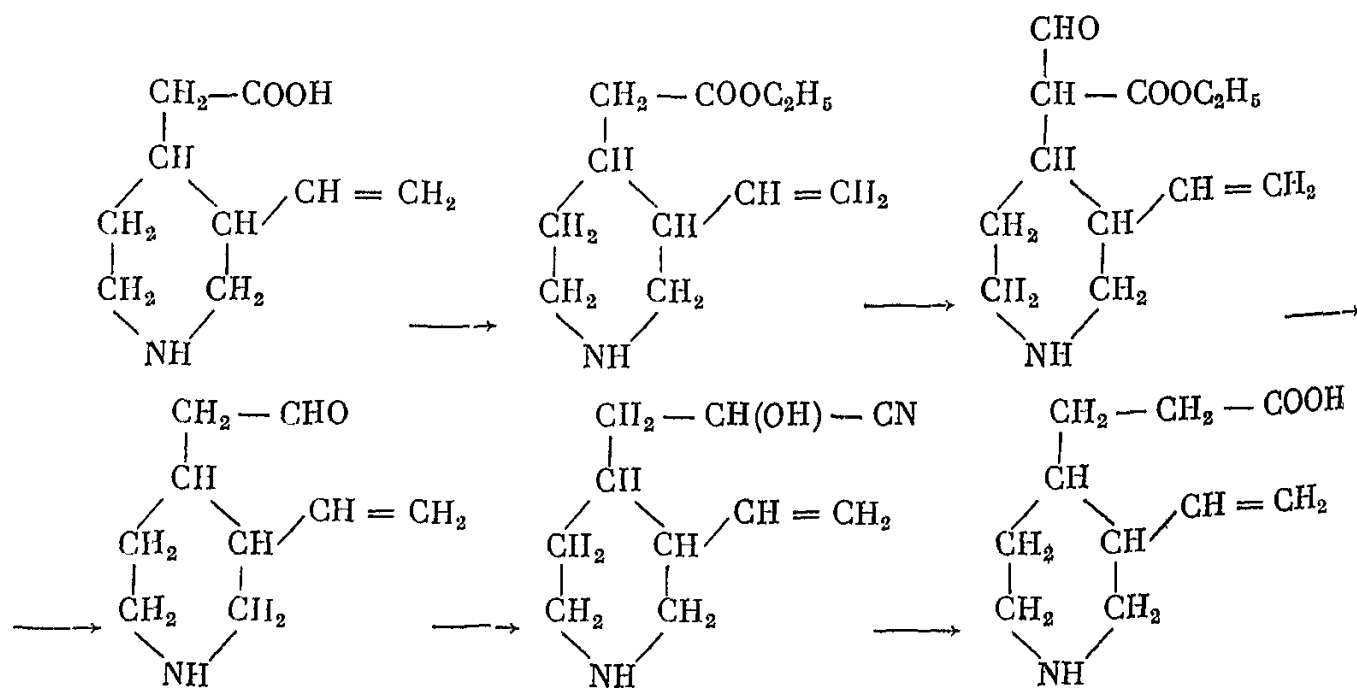


гидрохинотоксин



Синтез хинина. Для синтеза хинина, содержащего винильную группу, исходным веществом является гомомерохинен.

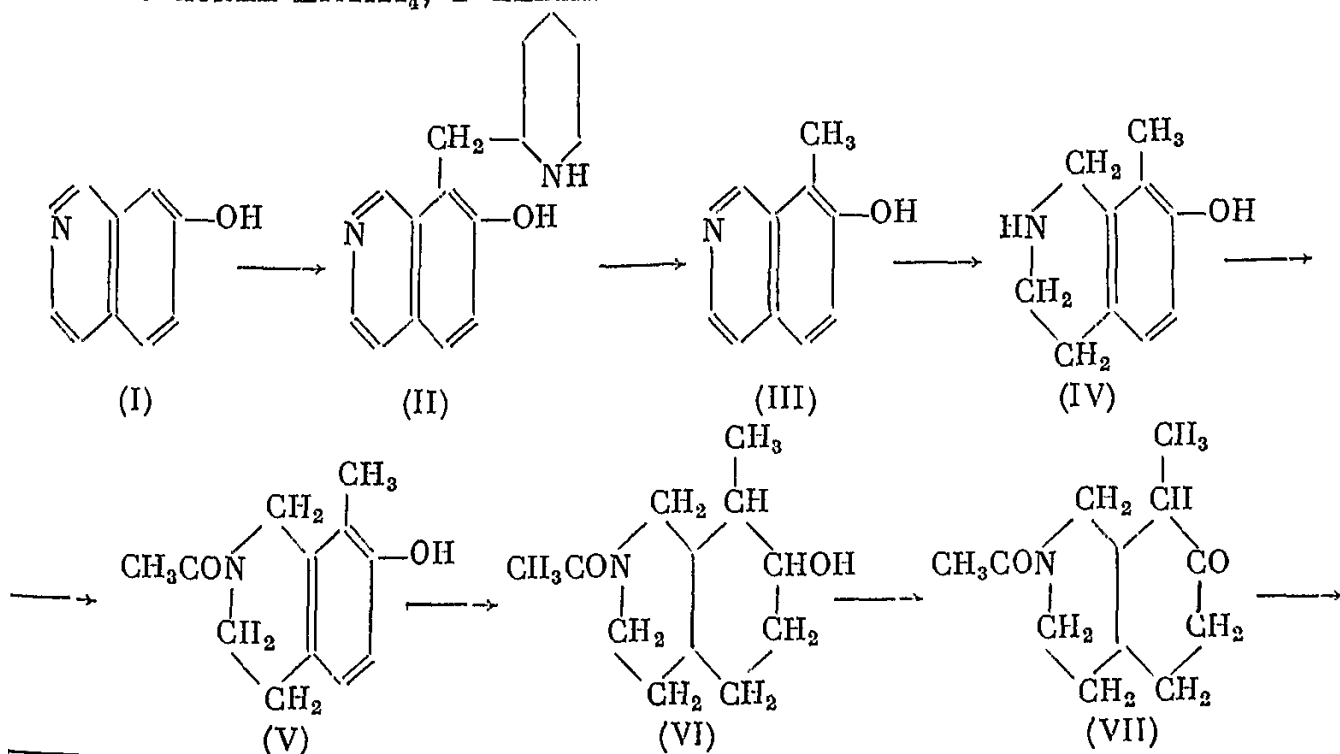
Схема получения гомомерохинена из мерохинена, полученного из хинина, была предложена Н.А. Преображенским и сотрудниками в 1945 г. [1]:



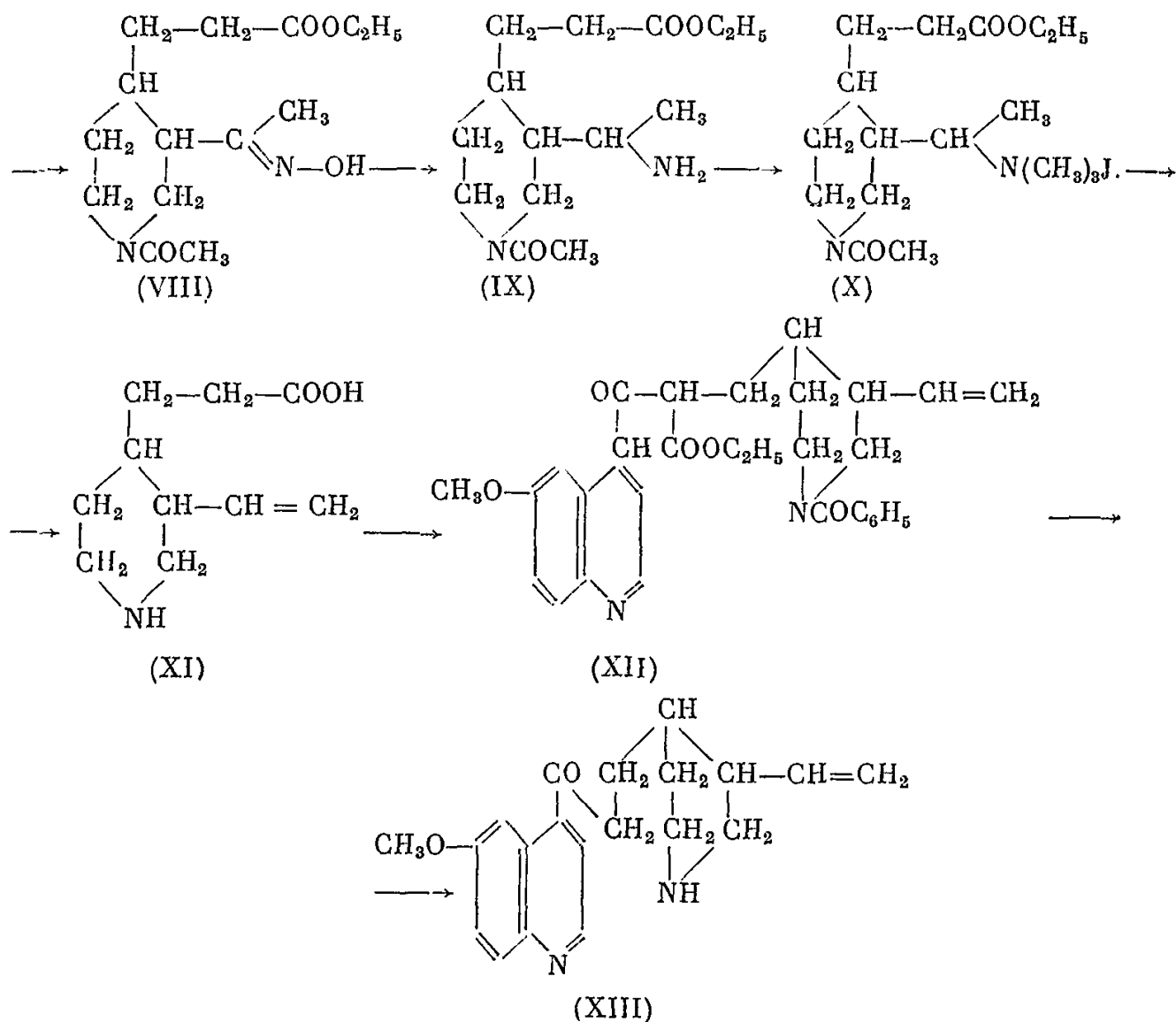
В 1944 г. Вудвордом и Дерингом [2] был осуществлен полный синтез хинина.

Исходным веществом послужил 7-оксиизохинолин (I), дающий при конденсации с формальдегидом и пиперидином 7-окси-8-пиперидинометилизохинолин (II). При нагревании этого вещества в течение 10 час. при 220° в спиртовом растворе метилата натрия образуется 7-окси-8-метилизохинолин (III). Последний гидрируется до производного тетрагидроизохинолина (IV) и ацетируется, давая N-ацетил-7-окси-8-метил-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (V). При гидрировании этого вещества в этиловом спирте с Ni-Ренея при 150 и высоком давлении полностью восстанавливается ароматическое кольцо, и получается смесь стереоизомеров N-ацетил-7-окси-8-метилдекагидроизохинолина (VI). При окислении этой смеси хромовой кислотой в растворе уксусной кислоты образуется смесь пзомерных N-ацетил-7-кето-8-метилдекагидроизохинолинов, из которой выделен цис-изомер (VII) в виде гидрата, темп. пл. 80,5—82,5°. Последний высушивается и обрабатывается в сухом спирте этилнитритом и этилатом натрия; при этом получается этиловый эфир N-ацетил-10-оксиминодигидрогоморохинена (VIII). При гидрировании продукта (VIII) получается смесь стереоизомерных аминоксоединений (IX) с новым центром асимметрии. При действии иодистого метила на смесь этиловых эфиров N-ацетил-10-аминодигидрогоморохинена образуется бесцветная смесь эпимерных этиловых эфиров иодистого N-ацетил-10-триметиламмонийдигидрогоморохинена (X). Последняя нагревается при 180° с концентрированным раствором NaOH, при этом получается триметиламин и *dl*-цис-гоморохинен (XI), темп. пл. 219—220°.

Для проведения полного синтеза хинина *dl*-гоморохинен¹ превращается в этиловый эфир N-бензоильного производного и конденсируется с этиловым эфиром хининовой кислоты в присутствии этилата натрия в этиловый эфир N-бензоилхинотоксина (XII). При омылении последнего отщепляются карбоксильная и бензоильная группы, и получается *dl*-хинотоксин, из которого при помощи дибензоил-*d* и *l*-винной кислоты был выделен *d*-хинотоксин (XIII), который переходит в хининоп, а затем, при восстановлении LiAlH₄, в хинин.



¹ Описанный метод получения гомоморохинена весьма сложен и не может быть использован для практического применения.

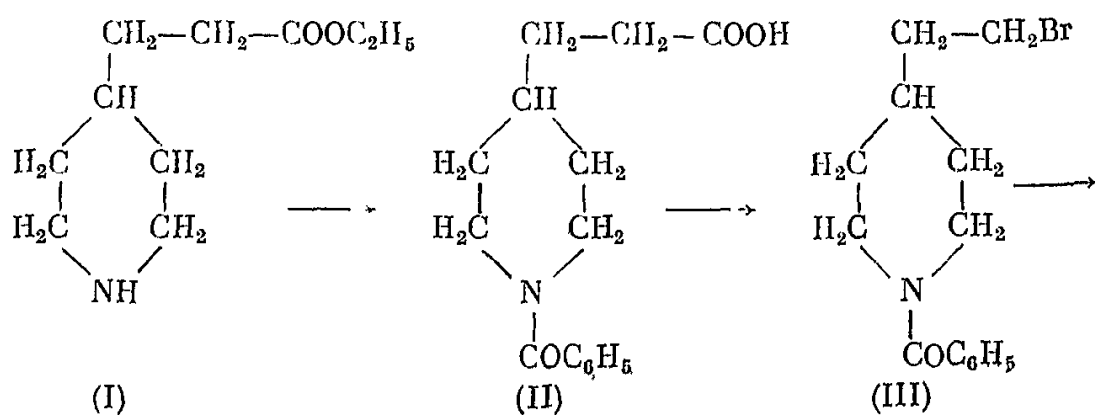


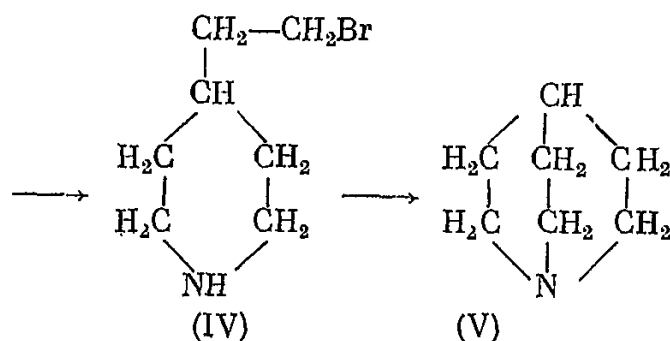
Синтез хинуклидина. Как мы уже указывали, синтез хинина сводится к получению гомомерохинена и хининовой кислоты; однако некоторый интерес представляет синтез хинуклидина и его производных.

Из различных синтезов этого соединения остановимся на одном новейшем синтезе хинуклидина, проведенном М. В. Рубцовым [3].

Исходным продуктом для этого синтеза является этиловый эфир β -(пиперидил-4)-пропионовой кислоты (I), полученный из пиколина. При омылении этого эфира получается калиевая соль кислоты, которая переводится в β -(N-бензоилпиперидил-4)-пропионовую кислоту (II).

По реакции Бородина при действии брома на серебряную соль этой кислоты карбоксил заменяется на бром, а бромированное производное (III) при кипячении с бромистоводородной кислотой превращается в β -пиперидил-4-этилбромид (IV). Последний при обработке едким натром образует хинуклидин (V).





ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ О ХИННЫХ АЛКАЛОИДАХ

Рассмотренные в предыдущей главе алкалоиды группы хинина имеют большое значение в медицине и являются предметом крупного производства. Эти обстоятельства, а также экономическая их важность заставляют нас посвятить им добавочную главу, в которой мы дадим некоторые подробности, касающиеся этих веществ. Алкалоиды группы хинина представляют собой естественную группу, свойственную определенным ботаническим видам, а именно: *Cinchona* и *Remija* (сем. *Rubiaceae*). Кора этих растений, известная под названием «хинной корки», с середины XVII столетия применяется в Европе в качестве противомаларийного средства.

Родиной хинного дерева является Южная Америка (цепь Андов). Вследствие большого потребления хинной корки в Европе, ко второй половине прошлого века хинному дереву в Южной Америке грозило полное истребление. Поэтому были поставлены широкие опыты культуры этого растения в Индии, и особенно на о. Ява.

В настоящее время о. Ява является главным мировым поставщиком хинной корки (90% мирового потребления). Путем селекции, а особенно путем использования разновидности растения, открытой Леджером (*Cinchona Ledgeriana* Moens), добились получения растений с особо высоким содержанием хинина и с меньшим содержанием побочных алкалоидов. Рядом агрономических мероприятий (прививка, сбор коры и т. д.) удалось еще более повысить выход хинина, который доходит до 10%, а у отдельных деревьев достигает даже 15%.

В 1921 г. в Нидерландской Индии существовало 132 плантации, занимавшие площадь около 15 тыс. га и давшие около 540 т хинина.

Различают так называемые «аптечные» и «фабричные» хинные корки. Первые получают главным образом от *Cinchona succirubra* и содержат около 2% хинина, наряду с цинхопином и другими побочными алкалоидами. Эти корки идут на приготовление различных галеновых препаратов (экстрактов, тинктур и др.). «Фабричные» корки получают главным образом от *Cinchona Ledgeriana* и *C. calisaya* и содержат от 7 до 10% хинина; содержание побочных алкалоидов в них значительно ниже. Эти корки применяются исключительно для получения чистых алкалоидов. 25-летнее дерево *Cinchona Ledgeriana* дает около 20 кг сухой коры, что соответствует около 1,2 кг хинина.

В пределах СССР культивируются различные виды хинного дерева *Cinchona* на Черноморском побережье Кавказа.

В настоящее время известно 24 алкалоида, выделенных из различных видов *Cinchona* и *Remija*. Их названия и брутто-формулы даны в следующей таблице (стр. 236).

Из этого длинного ряда оснований важнейшими являются 11 первых, химизм и строение которых подробно рассмотрены нами в предыдущей главе. Строение оснований 12 и 13 рассмотрено в главе о производных индола.

Таблица хинных алкалоидов

1. Цинхонин $C_{19}H_{22}ON_2$	13. Цинхонамин $C_{19}H_{24}ON_2$
2. Цинхоидин $C_{19}H_{22}ON_2$	14. Арицин $C_{23}H_{26}O_4N_2$
3. Хинин $C_{20}H_{24}O_2N_2$	15. Кусконин $C_{23}H_{26}O_4N_2$
4. Хинидин (конхинин) $C_{20}H_{24}O_2N_2$	16. Диконхинин $C_{40}H_{46}O_3N_4$
5. Гидроцинхонин (цинхотин) $C_{19}H_{24}ON_2$	17. Парицин $C_{16}H_{18}ON_2$
6. Гидроцинхоидин (цинхамидин) $C_{19}H_{24}ON_2$	18. Дицинхонин $C_{38}H_{44}O_2N_4$
7. Гидрохинин $C_{20}H_{26}O_2N_2$	19. Конхинамин $C_{19}H_{24}O_2N_2$
8. Гидрохинидин $C_{20}H_{26}O_2N_2$	20. Хаирамин $C_{22}H_{26}O_4N_2$
9. Купреин $C_{19}H_{22}O_2N_2$	21. Харамидин $C_{22}H_{26}O_4N_2$
10. Гомохинин $C_{39}H_{46}O_4N_4$	22. Конхаирамин $C_{22}H_{26}O_4N_2$
11. Хинотоксин (хиницин) $C_{20}H_{22}O_2N_2$	23. Конхаирамидин $C_{22}H_{26}O_4N_2$
12. Хинамин $C_{19}H_{24}O_2N_2$	24. Конкусонин $C_{23}H_{26}O_4N_2$

Что касается прочих алкалоидов (см. отдел «Алкалоиды неустановленного строения»), которые были выделены главным образом из видов *Remija*, то их химизм еще очень мало изучен.

С химической точки зрения эта группа алкалоидов не является однородной; в ней имеются представители двух типов, а именно:

- а) производные хинолина,
- б) производные индола.

Л и т е р а т у р а

1. Р. С. Лившиц, Н. А. Преображенский, А. Н. Барышникова. Журн. общ. химии, 15, 324 (1945).
2. R. Woodward, W. Doering. J. Am. Chem. Soc., 66, 849 (1944); 67, 860 (1945).
3. М. В. Рубцов. Журн. общ. химии, 19, 1378 (1949).

Фармакологические свойства и применение в медицине

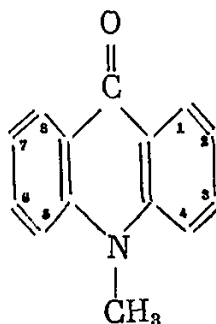
Хинин (и прочие алкалоиды этой группы) относится к числу протоплазматических ядов. Хинин оказывает парализующее действие на сердце и на центральную нервную систему. При отравлении хинином смерть наступает в результате паралича дыхательного центра и сердца.

Хинин применяется как специфическое средство при лечении малярии, так как обладает способностью убивать носителей этой болезни (*Plasmodium*). К недостаткам его надо отнести некоторые побочные явления, появляющиеся при его применении (головные боли, шум в ушах и др.). До последнего времени хинин был единственным и незаменимым противомаларийным средством. В настоящее время существуют синтетические препараты ряда хинолина (плазмохин и плазмоцид), акридина (акрихин) и бигумаль (хлоргидрат хлорфенилизопропилбигуанида), которые могут его заменить.

ОТДЕЛ ЧЕТВЕРТЫЙ

ПРОИЗВОДНЫЕ АКРИДИНА

Группа производных акридина открыта в последнее время (1949). Эта группа охватывает сравнительно небольшое число алкалоидов, которые являются замещенными N-метил-акридона



1. МЕЛИКОПИН $C_{17}H_{16}O_5N$, МЕЛИКОПИДИН $C_{17}H_{15}O_5N$ И МЕЛИКОПИЦИН $C_{18}H_{19}O_5N$

Эти алкалоиды были выделены Прайсом [1] в 1949 г. из коры и листьев *Melicopa fareana* Engl. (сем. рутовых — *Rutaceae*). Этот вид произрастает в лесах тропического Квинсленда. Первые два алкалоида были также выделены Лейхом и Томасом из другого австралийского вида *Acronychia Baueri* (сем. рутовых).

Общее количество алкалоидов, выделенных из *Melicopa fareana*, достигает 3 % к сухому весу коры; из них содержание каждого алкалоида достигает 1 %. Листья содержат 1,5 % алкалоидов, из которых меликопина найдено около 0,2 %, меликопидина — 0,8 и 0,3 % бесцветного основания, состоящего почти полностью из фуранохилолипа и скиммианина, алкалоида, выделенного из многих видов сем. рутовых.

Физические свойства

М е л и к о п и н — кристаллизуется из смеси метилового спирта и серного эфира в желтых иглах, темп. пл. 178,5—179,5°. Легко растворим в хлороформе и 10 %-ной HCl; из более разбавленных растворов соляной кислоты меликопин выпадает. Трудно растворим в спирте.

М е л и к о п и д и н — бледножелтые призмы, темп. пл. 121—122°. Легко растворяется почти во всех органических растворителях, трудно растворим в петролейном эфире. Дает кристаллические соли: хлоргидрат, темп. пл. 88—90°, пикрат, кристаллизующийся из метилового спирта в оранжевых иглах, темп. пл. 134—135°, и пикролонат, темп. пл. 153—154°.

М е л и к о п и ц и н — кристаллизуется из метилового спирта в желтых призмах, темп. пл. 133—134°. Растворяется почти во всех органических растворителях.

Все три алкалоида в растворе органических растворителей дают сильную флуоресценцию.

Химические свойства и строение

Все эти алкалоиды — слабые основания, извлекающиеся хлороформом из кислых растворов. С минеральными кислотами дают нестойкие соли. Из них меликопидин самое сильное основание. Все они оптически неактивны. Меликопин и меликопидин содержат две метоксильные, одну метилендиокси- и одну $>\text{NCH}_3$ -группы. Меликопицин содержит четыре метоксильные и одну $>\text{NCH}_3$ -группы.

Эти алкалоиды не ацетируются, не дают четвертичных солей и не образуют 2,4-динитрофенилгидразонов.

При нагревании водных растворов солей этих алкалоидов или при нагревании алкалоидов со спиртовым раствором HCl происходит деметилирование одной метоксильной группы с образованием более слабых оснований, названных нороснованиями.

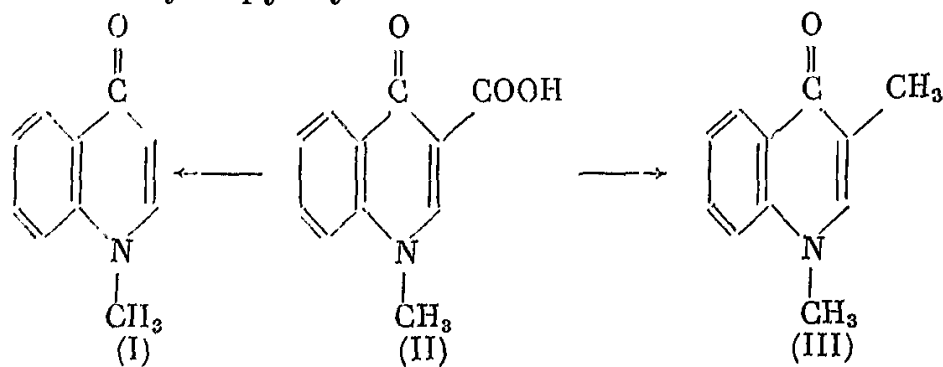
Таким путем получены: нормеликопин $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}$, окрашенный в красный цвет, нормеликопидин $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_5\text{N}$ и нормеликопицин $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$; последние два нороснования окрашены в оранжевый цвет. Нормеликопин и нормеликопидин содержат группу CH_2O_2 .

Норалкалоиды нерастворимы в щелочах, но при прибавлении щелочи к их спиртовому раствору окраска раствора явно меняется.

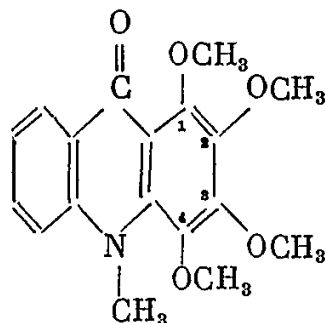
Такое поведение норалкалоидов обусловлено, как выяснилось позже, присутствием в их молекуле гидроксильной группы со слабо выраженными фенольными свойствами, что было доказано превращением гидроксильной группы в хиноидную кетогруппу при окислении их азотной кислотой.

Строение меликопицина [2]. Строение этого алкалоида было доказано главным образом изучением продуктов окислительного распада меликопицина и нормеликопицина при действии на них HNO_3 .

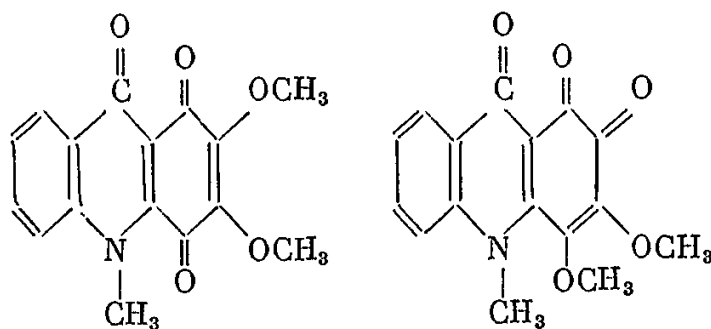
При окислении меликопицина HNO_3 получается бесцветная слабая кислота $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$. Эта кислота не содержит метоксильной группы, не ацетируется и не реагирует с HNO_2 . Содержит группу $>\text{NCH}_3$. Она устойчива к щелочам даже при 200°. Присутствие группы COOH в ней было доказано получением этилового эфира. При декарбоксилировании этой кислоты было получено соединение $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ON}$ (I), оказавшееся идентичным с 1-метил-4-хинолопом. Было также установлено, что кислота $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{O}_3\text{N}$ идентична с синтетически полученной 1-метил-4-хинолон-3-карбоновой кислотой (II). Последняя обладает замечательным свойством восстанавливаться Zn и HCl до основания $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ON}$, которое оказалось тождественно с 1,3-диметил-4-хинолоном (III). При этой реакции группа COOH переходит в метильную группу.



Образование 1-метил-4-хинолон-3-карбоновой кислоты указывает на то, что в молекуле меликопицина имеется хинолоновое кольцо, связанное с третьим кольцом в положении 2,3. При распаде меликопицина $C_{18}H_{19}O_5N$ до 1-метил-4-хинолона $C_{10}H_9ON$ теряется осколок $C_8H_{10}O_4$. Этот осколок включает четыре метоксильные группы, и его можно рассматривать как тетраметоксибензоидное кольцо, присоединенное к хинолоновому ядру. Следовательно, меликопицин может иметь строение 1,2,3,4-тетраметокси-10-метилакридона



Такое строение меликопицина основано также на том, что при окислении меликопицина и нормеликопицина HNO_3 в более мягких условиях было получено 2 кристаллических вещества: одно, темп. пл. $200,5-201,5^\circ$, нерастворимое, другое, темп. пл. $233-235^\circ$, растворимое в насыщенном растворе бисульфита натрия. Соединение, темп. пл. $233-235^\circ$, легко реагирует с о-фенилендиаминном, образуя соответствующий феназин $C_{22}H_{17}O_3N_3$, а соединение, темп. пл. $200,5-201^\circ$, с о-фенилендиаминном не реагирует. Оба вещества легко восстанавливаются при помощи SO_2 до дигидросоединений. Таким образом, оба вещества, полученные при окислении меликопицина и нормеликопицина, являются о- и п-изомерными диметоксихинонами $C_{16}H_{13}O_5N$, переходящими при деметилировании в диоксихиноны



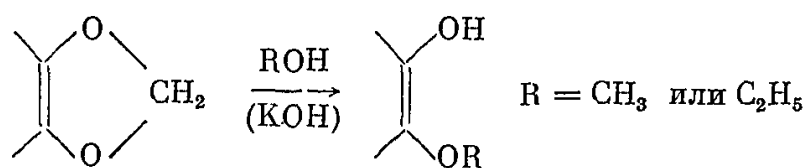
Образование диметоксип-хинона из нормеликопицина указывает на то, что деметилирующаяся метоксильная группа нормеликопицина может быть в положении 1 или 4. В дальнейшем на основании изучения других алкалоидов этой группы было установлено, что гидроксильная группа в нормеликопицине занимает положение 1.

Окончательное строение меликопицина было подтверждено синтезом [5].

Строение меликопина и меликопицина [3, 4]. М е л и к о п и н и м е л и к о п и д и н — алкалоиды, весьма близкие между собой. Как уже было указано, оба алкалоида содержат две метоксильные, одну CH_2O_2 и одну $>NCH_3$ группы. Строение этих алкалоидов, так же как и строение меликопицина, было установлено главным образом путем изучения продуктов окисления, полученных при действии HNO_3 на эти алкалоиды.

При окислении меликопина и меликопидина HNO_3 образуется кислота, идентичная с 1-метил-4-хинолон-3-карбоновой кислотой, полученной также из меликопицина. Получение этой кислоты указывает, что в молекуле этих алкалоидов, так же как и в молекуле меликопицина, имеется хиноловое кольцо.

Характерно ведут себя эти алкалоиды при действии на них спиртового раствора KOH или поташа. Меликопин и меликопидин образуют при этом желтые изомерные фенолы состава $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}$. Фенолы содержат гидроксильную и три алкоксильные группы и не дают положительной реакции на CH_2O_2 . Со щелочным раствором метилового спирта образуется триметоксифенол $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{O}_5\text{N}$, тогда как со щелочным раствором этилового спирта — этоксидиметоксифенол $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_5\text{N}$. Брутто-формулы этих фенолов показывают, что в этой реакции принимает участие спирт. Очевидно, метилендиоксикольцо раскрывается согласно следующей схеме:



Так как для нормеликопицина (I) (см. табл. 1) было установлено строение 1-окси-2,3,4-метокси-10-метилакридона, то отсюда следует, что триметоксифенол из меликопина, изомерный, но не идентичный с нормеликопицином, должен иметь строение 4-окси-1,2,3-триметокси-10-метилакридона.

Триметоксифенол (II) превращается при окислении его HNO_3 в п-хинон-идентичный с 2,3-диметокси-1,4-хиноном (III), полученным из нормеликопицина. Деметилированием триметоксифенола при помощи спиртового раствора HCl получается соответствующий 2,3-диметокси-1,4-диоксихинол (IV).

Таким образом, меликопин является производным 1,2,3,4-тетраокси-10-метилакридона. Аналогично этому триметоксифенол (VI), полученный из меликопидина, превращается при действии HNO_3 в о-хинон, идентичный с 3,4-диметокси-1,2-хиноном (V), полученным также из нормеликопицина (I). Деметилированием триметоксифенола спиртовой HCl образуется хинол (VII), соответствующий 3,4-диметокси-1,2-хинону.

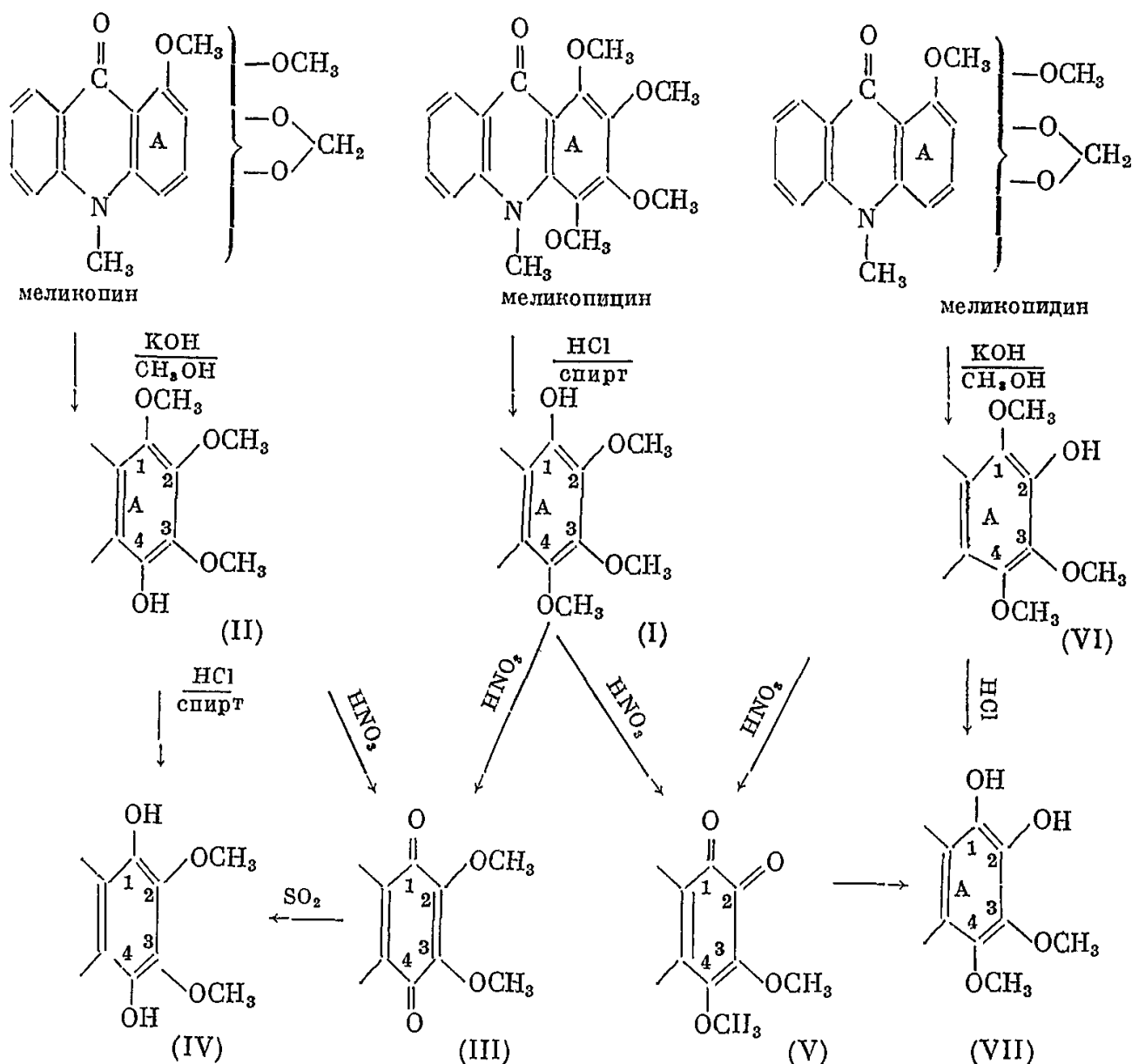
Следовательно, меликопидин также является производным 1,2,3,4-тетраокси-10-метилакридона. Связь между меликопином, меликопидином и меликопицином показана на схеме, в которой приводятся заместители кольца А без связи с остальной частью молекулы акридона.

Положение метилендиокси-группы в меликопине и меликопидине вытекает из целого ряда реакций (см. табл. 2).

Полученные из меликопина и меликопидина изомерные этоксидиметоксифенолы (I) и (II) превращаются при действии HNO_3 соответственно в п- и о-хиноны (III) и (IV). Последние при нагревании с водным раствором Na_2CO_3 дают один и тот же 3-этокси-2-окси-п-хинон (V). Отсюда следует, что этоксильная группа в о-хиноне, полученном из меликопидина, занимает такое же положение, как этоксильная группа в п-хиноне, полученном из меликопина, т. е. положение 3, так как этоксильная группа в том и другом случае образуется из метилендиокси-группы.

Таким образом, метилендиокси-группа в меликопине должна занимать положение 3,4. Это подтверждается также и тем, что нормеликопин дает при действии на него HNO_3 оксиметокси-п-хинон, полученный также при

Таблица 1



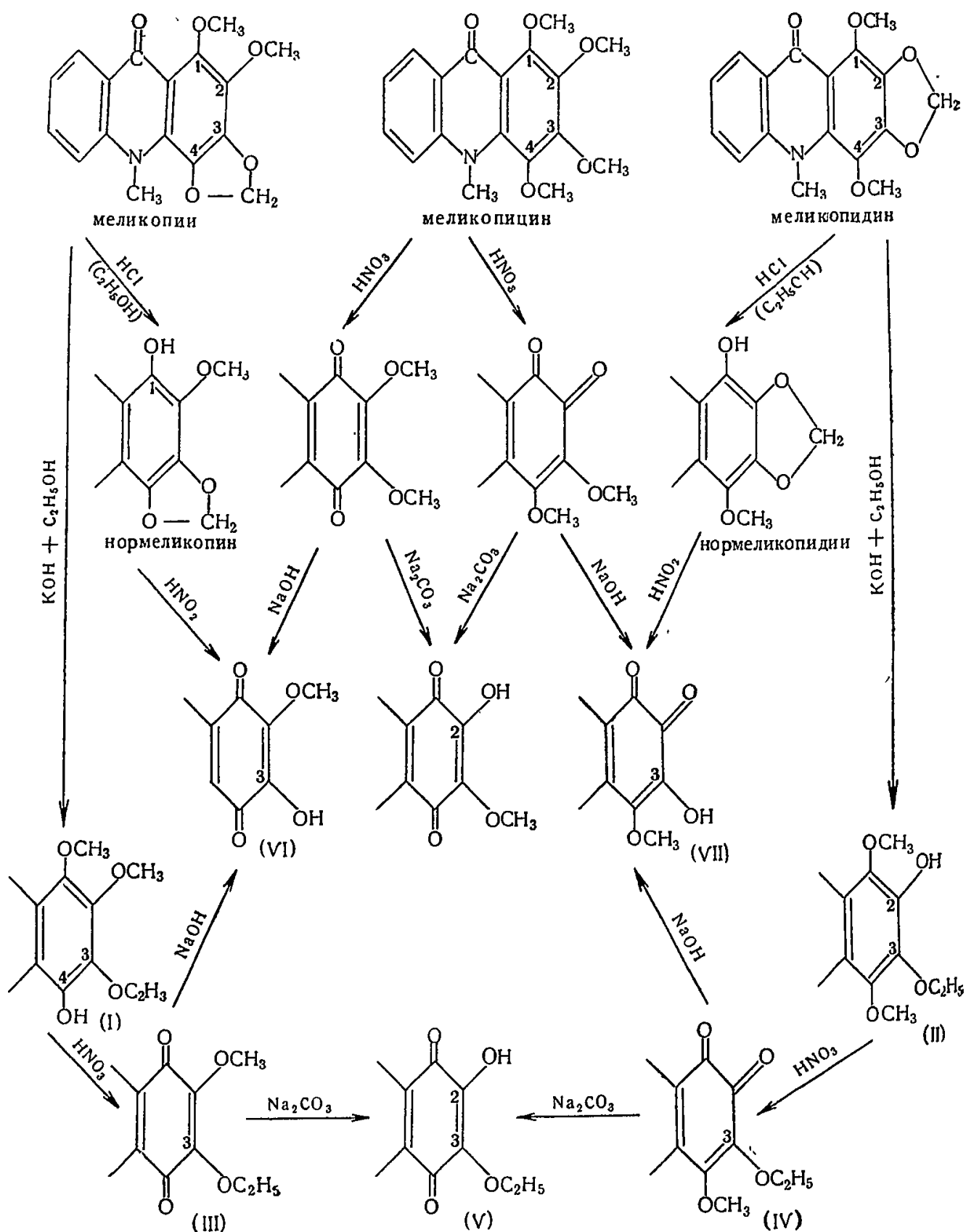
действии NaOH на диметокси-*p*-хинон из меликопицина и на этокси-метокси-*p*-хинон из меликопина. Это доказывает, что оксиметоксихинон имеет строение 2-метокси-3-окси-1,4-хинона (VI). Из этого следует, что в меликопине одна из легко деметилирующихся метоксильных групп должна занимать положение 1. В меликопидине группа CH_2O должна занимать положение —2,3—, что подтверждается образованием третьего окси-метокси-*o*-хинона при действии NaOH на диметокси-*o*-хинон из меликопицина или метокси-этокси-*o*-хинон, полученный из меликопидина, а также из нор-меликопидина.

Отсюда следует, что окси-метокси-*o*-хинон представляет собой 3-окси-4-метокси-*o*-хинон (VII).

Что касается положения легко деметилирующейся при помощи спиртового раствора HCl метоксильной группы в меликопидине, то она занимает положение 1. Таким образом, нороснования, полученные из трех алкалоидов, содержат гидроксильную группу в положении 1.

Из приведенных данных следует, что меликопин имеет строение 1,2-диметокси-3,4-метилendioкси-10-метилакридона, а меликопидин — строение 1,4-диметокси-2,3-метилendioкси-10-метилакридона, что хорошо объясняет близкую связь между этими алкалоидами и реакции их превращения.

Таблица 2



Литература

1. J. R. Price. Austr. J. Sci. Res., A 2, 249 (1949).
2. W. D. Crow, J. R. Price. Austr. J. Sci. Res., A 2, 255 (1949).
3. W. D. Crow. Austr. J. Sci. Res., A 2, 264 (1949).
4. W. D. Crow, J. R. Price. Austr. J. Sci. Res., A 2, 282 (1949).
5. G. K. Hughes, K. G. Neill, E. Ritchie. Austr. J. Sci. Res., A 3, 497 (1950).

2. ЭВОКСАНТИН $C_{16}H_{13}O_4N$

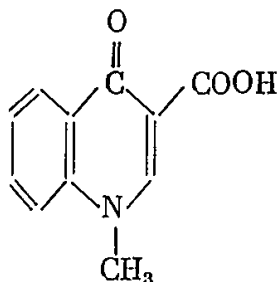
Эвоксантин найден Хугесом и Хейллем [1] в блестящей желтой коре *Evodia xanthoxyloides* (сем. рутовых), произрастающей в лесах Квинсленда, наряду с ранее описанными алкалоидами — меликопидином и кокусанином (см. стр. 769). Из листьев этого растения выделен, кроме эвоксантина и меликопидина, новый алкалоид ксантеводин $C_{17}H_{15}O_5N$.

Физические свойства

Эвоксантин кристаллизуется в желтых иглах из бензола, толуола и хлороформа. Из абсолютного спирта он выпадает в виде кубиков, темп. пл. 217—218°. Дает интенсивно сине-фиолетовую флуоресценцию в спирте.

Химические свойства и строение [2]

Эвоксантин — слабое основание. Растворяется в теплой разбавленной HCl; при охлаждении раствора выпадает кристаллический хлоргидрат. Эвоксантин содержит метоксильную группу и дает положительную реакцию на CN_2O_2 -группу. Остающийся атом кислорода не обладает ни карбонильными, ни фенольными свойствами. При окислении эвоксантина азотной кислотой получается 1-метил-4-хинолон-3-карбоновая кислота, ранее выделенная из меликопина и меликопидина.



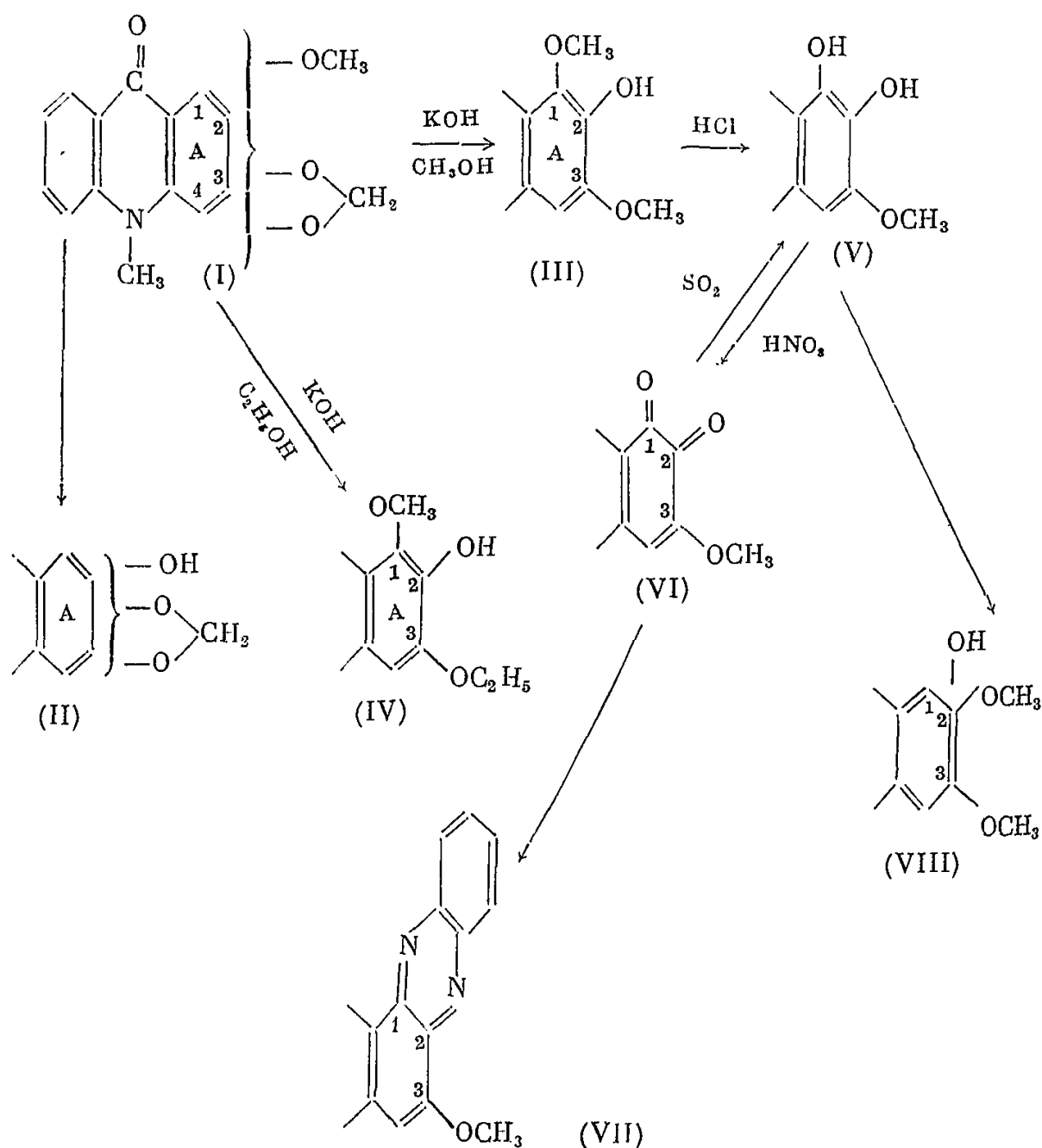
Это указывает на то, что эвоксантин структурно близок меликопидину и меликопину и является замещенным 10-метилакридоном. Взаимное положение метоксильной и метилendioкси-групп в эвоксантине было установлено следующим образом.

При нагревании эвоксантина (I) со спиртовой HCl получается кристаллическое вещество оранжевого цвета состава $C_{15}H_{11}O_4N$, содержащее вместо метоксильной группы гидроксильную и названное норэвоксантином (II). Норэвоксантин — чрезвычайно слабое основание, переходящее при метилировании в эвоксантин. При нагревании последнего с раствором KOH в метиловом спирте метилendioкси-группа омыляется, и образуется оранжевый кристаллический фенол состава $C_{16}H_{15}O_4N$ (III), содержащий гидроксильную и две метоксильные группы. Эвоксантин с раствором KOH в этиловом спирте дает другой фенол состава $C_{17}H_{17}O_4N$ (IV), содержащий группы — OC_2H_5 , — ONH_2 и — OH. Это показывает, что при образовании фенола происходит разрыв метилendioкси-группы с участием спиртового радикала, аналогично меликопину и меликопидину.

При действии на фенол спиртовой соляной кислоты одна метоксильная группа деметилируется, и получается вещество желто-оранжевого цвета, содержащее одну метоксильную и две гидроксильные группы (V). Это соединение окисляется HNO_3 на холоду с образованием темнокрасного вещества, о-хинона (VI), легко восстанавливающегося при помощи SO_2 в дигидросоединение (V). Легкость реакции окисления и восстановления

и образование желтого и красного вещества являются характерными для хинолхиноновой системы.

Образование производного монометоксифеназина при действии о-фенилендиамина на хинон (VI) указывает на то, что последний является о-хиноном

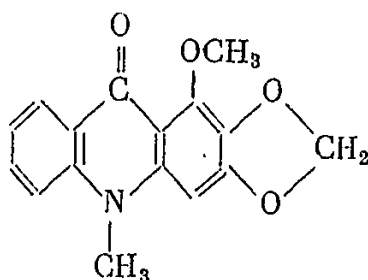


Эта серия реакций позволила сделать вывод о положении метилendioкси-группы в эвоксантине.

При метилировании хинола (V) гидроксильная группа в положении 2 легко метилируется, и получается вещество (VIII), являющееся изомером фенола (III). Легко деметилирующаяся метоксильная группа в эвоксантине занимает положение 1, подобно метоксильной группе меликопидина и других алкалоидов этой группы.

Образовавшаяся при расщеплении метилendioкси-группы метоксильная группа была обнаружена в производном монометоксифеназине; следовательно, 1,2-о-хинон не мог получиться только из метилendioкси-группы, и для нее остается, таким образом, положение 2,3.

Из этого следует, что эвоксантин представляет собой 2,3-метилендиокси-, 1-метокси-10-метилакридон



Л и т е р а т у р а

1. G. Hughes, K. Heill. Austr. J. Sci. Res., A 2, 429 (1949).
2. W. D. Crow, J. R. Price. Austr. J. Sci. Res., A 2, 255, 272, 282 (1949).

3. АКРОНИЦИН $C_{20}H_{19}O_2N$

А к р о н и ц и н выделен Брауном и др. [1] в 1949 г. из австралийского растения *Acronychia Baueri* (сем. рутовых) наряду с ранее описанными алкалоидами: меликопином, меликопидином и акроницидином. Содержание алкалоидов в растении доходит до 2,5—3%; из них 1—1,2% акроницина.

Физические свойства

Акроницин кристаллизуется из этилового спирта в иглах, которые после высушивания плавятся при 175—176°. В разбавленных спиртовых растворах акроницин дает зеленую флуоресценцию. Образует оранжевый пикрат, темп. пл. 150—154°, хлоргидрат, выделяющийся из 10%-ной HCl в красных иглах, темп. пл. 125—130° (с разлож.), и сульфат — красные иглы, темп. пл. 158—159°.

Химические свойства и строение [2, 3]

Акроницин содержит группы $-OCH_3$ и $>NCH_3$, не содержит карбонильной и гидроксильной групп. Подобно родственным алкалоидам из *Melicope fareana*, акроницин чувствителен к горячим минеральным кислотам. При нагревании его хлоргидрата происходит деметилирование с образованием норакроницина $C_{19}H_{17}O_3N$ — блестящего желтого вещества, темп. пл. 200,5—201°. Норакроницин очень слабое основание, не дает устойчивых солей и не обладает фенольными свойствами. При метилировании диазометаном норакроницин не метилируется, и только с диметилсульфатом и K_2CO_3 в ацетоне он переходит обратно в акроницин.

Акроницин — ненасыщенное основание, переходящее при каталитическом гидрировании с Ni-Ренея в дигидросоединение.

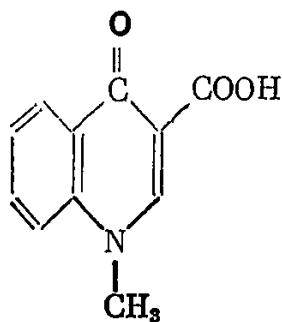
При окислении акроницина при помощи $KMnO_4$ в ацетоновом растворе образуется двуосновная кислота $C_{20}H_{19}O_7N$ без потери углерода, что указывает на наличие двойной связи в кольцевой системе. Эта кислота легко теряет CO_2 , переходя в одноосновную кислоту состава $C_{19}H_{19}O_5N$, названную акронициновой кислотой. Норакроницин в этих условиях переходит в норакронициновую кислоту.

При термическом распаде акронициновой кислоты образуются три вещества: фенольное основание $C_{14}H_{11}O_3N$, темп. пл. 286—290°, слабое

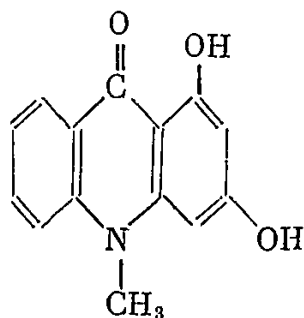
Наличие вновь образовавшейся двойной связи подтверждается спектром поглощения.

Аналогичное течение реакции с образованием дополнительной двойной связи у фенольного основания $C_{20}H_{19}O_2N$ наблюдается у бензопирановых соединений.

Ценные данные о строении акроницина были получены при изучении продуктов окислительного распада его производных. Норакроницин и дигидроноракроницин образуют при окислении кислоту $C_{11}H_9O_3N$, темп. пл. $296-297^\circ$, идентичную с синтетически полученной 1-метил-4-хинолон-3-карбоновой кислотой



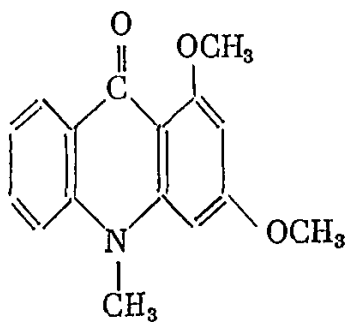
Ранее нами было показано, что при термическом распаде акроницина разрушается диметилпирановое кольцо, и получается соединение, содержащее две гидроксильные группы, из которых одна обладает фенольным характером. Это соединение оказалось идентичным с синтетически полученным 1,3-диокси-10-метилакридоном



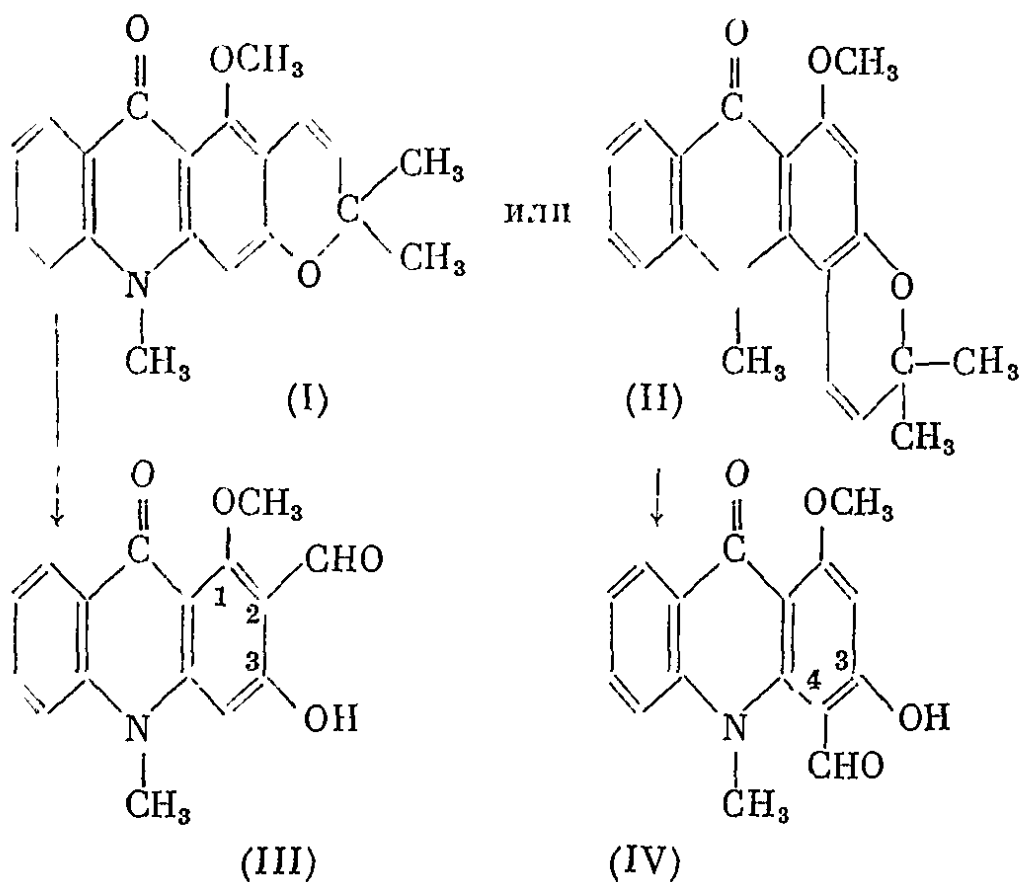
Этот факт позволил установить структурную связь между акроницином и другими алкалоидами акридонового ряда.

При действии озона на акроницин происходит разрыв диметилпиранового кольца с образованием фенольного альдегида.

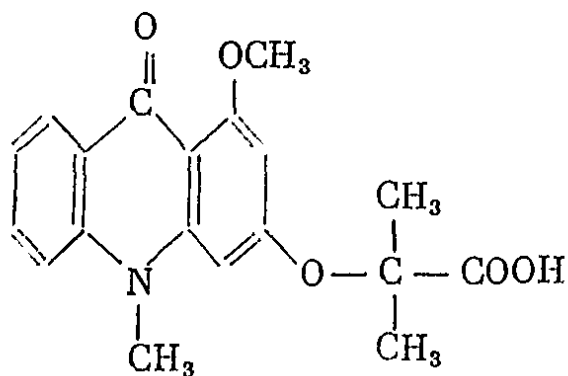
Метилловый эфир этого альдегида переходит при окислении $KMnO_4$ в кислоту, которая легко теряет CO_2 и дает 1,3-диметокси-10-метилакридон



В зависимости от того, имеет ли акроницин строение (I) или (II), альдегид может иметь строение соответственно 2- или 4-формил-1-метокси-3-окси-10-метилакридона (III) или (IV)



Вопрос о строении акроницина остается пока нерешенным, так как каждая из двух предложенных формул приводит к одной и той же акронициновой кислоте, для которой более вероятна формула



Л и т е р а т у р а

1. R. D. Brown, L. J. Drummond, F. N. Lahey, W. C. Thomas. Austr. J. Sci. Res., A 2, 622 (1949).
2. J. R. Price. Austr. J. Sci. Res., A 2, 272 (1949).

О Т Д Е Л П Я Т Ы Й

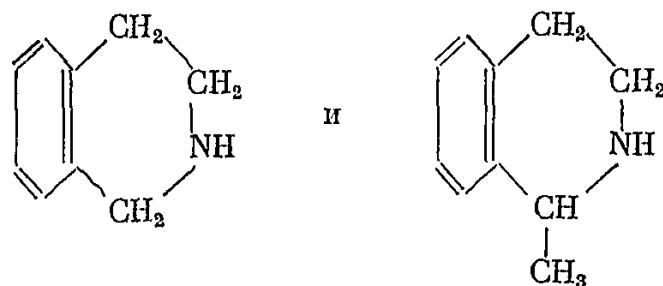
ПРОИЗВОДНЫЕ ИЗОХИНОЛИНА

Группа изохинолиновых производных охватывает большое число разнообразных алкалоидов, имеющих важное значение в качестве лекарственных веществ и встречающихся в растениях довольно многих семейств. Наиболее богато ими семейство маковых (*Papaveraceae*).

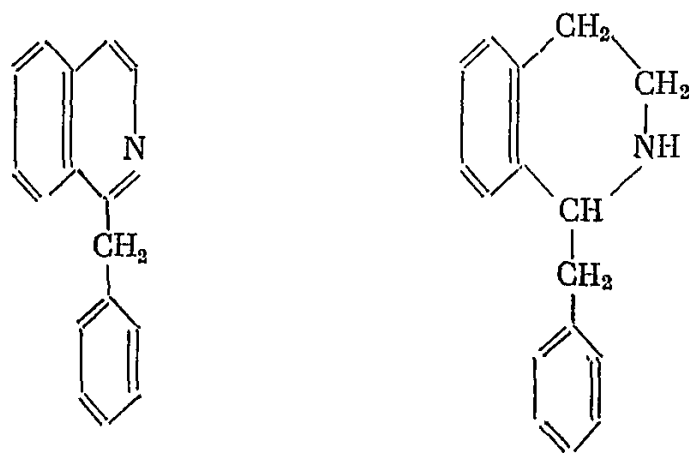
Группа изохинолиновых алкалоидов в настоящее время очень подробно разработана как аналитически (в смысле методов установления строения), так и синтетически. Здесь мы встречаем, пожалуй, наибольшее число алкалоидов, полученных синтезом. Большинство алкалоидов этой группы является производными не самого изохинолина, а его тетрагидропроизводного. Степень сложности их строения весьма различна: начиная от простейших производных самого изохинолина, вроде кариегина и сальсолина, мы встречаем все стадии постепенного усложнения вплоть до высокомолекулярных эфиробразных оснований типа оксиакантина.

Все эти алкалоиды могут быть сообразно их строению разбиты на несколько групп, между которыми мыслимы переходы отчасти чисто теоретические, отчасти осуществленные в действительности.

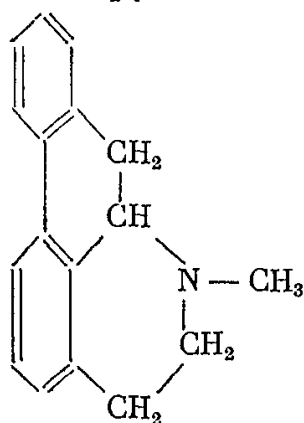
1-я группа. Производные тетрагидроизохинолина и 1-метилтетрагидроизохинолина



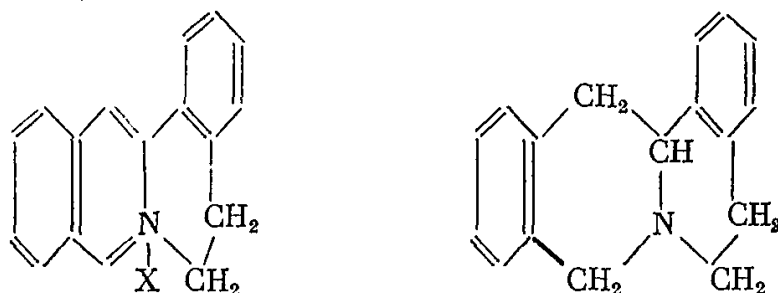
2-я группа. Производные бензилизохинолина и бензилтетрагидроизохинолина



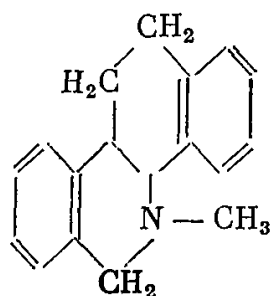
3 - я группа. Алкалоиды группы а п о р ф и н а



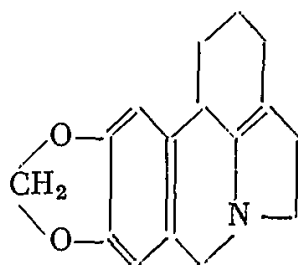
4 - я группа. Производные диизохинолина (тип берберина и коридалина)



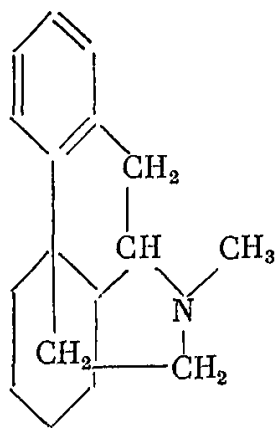
5 - я группа. Производные нафтофенантридина (хелидонин)



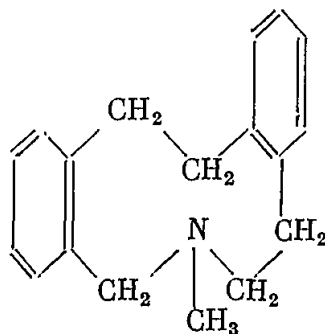
6 - я группа. Производные индофенантридина (ликорин)



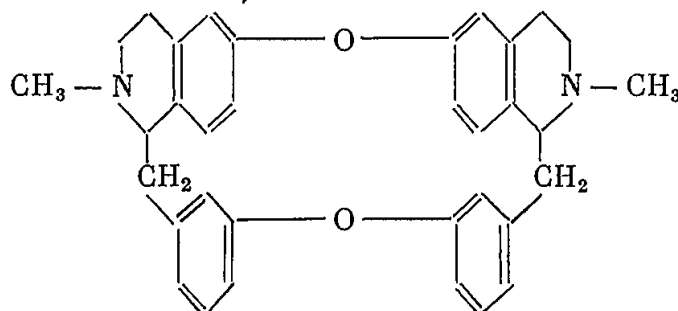
7 - я группа. Производные типа морфина



8 - я г р у п п а. Алкалоиды с 10-членным кольцом (тип протопина)



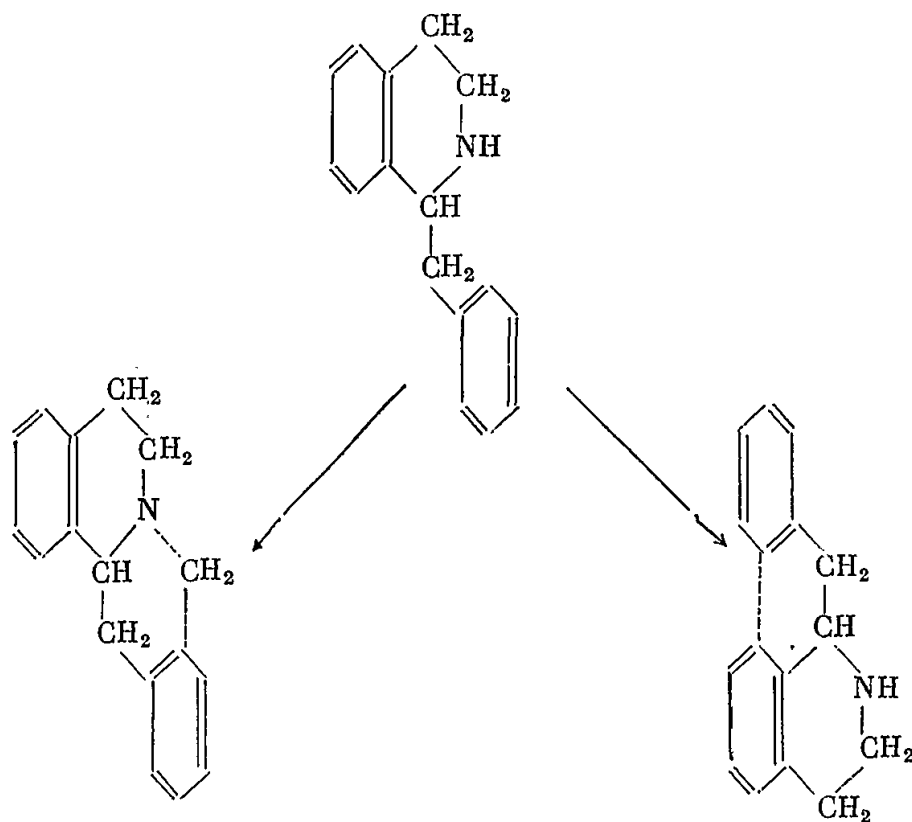
9 - я г р у п п а. Эфиробразные бимолекулярные основания (тип оксиакантина)



10 - я г р у п п а. Основания сложного строения типа эметина.

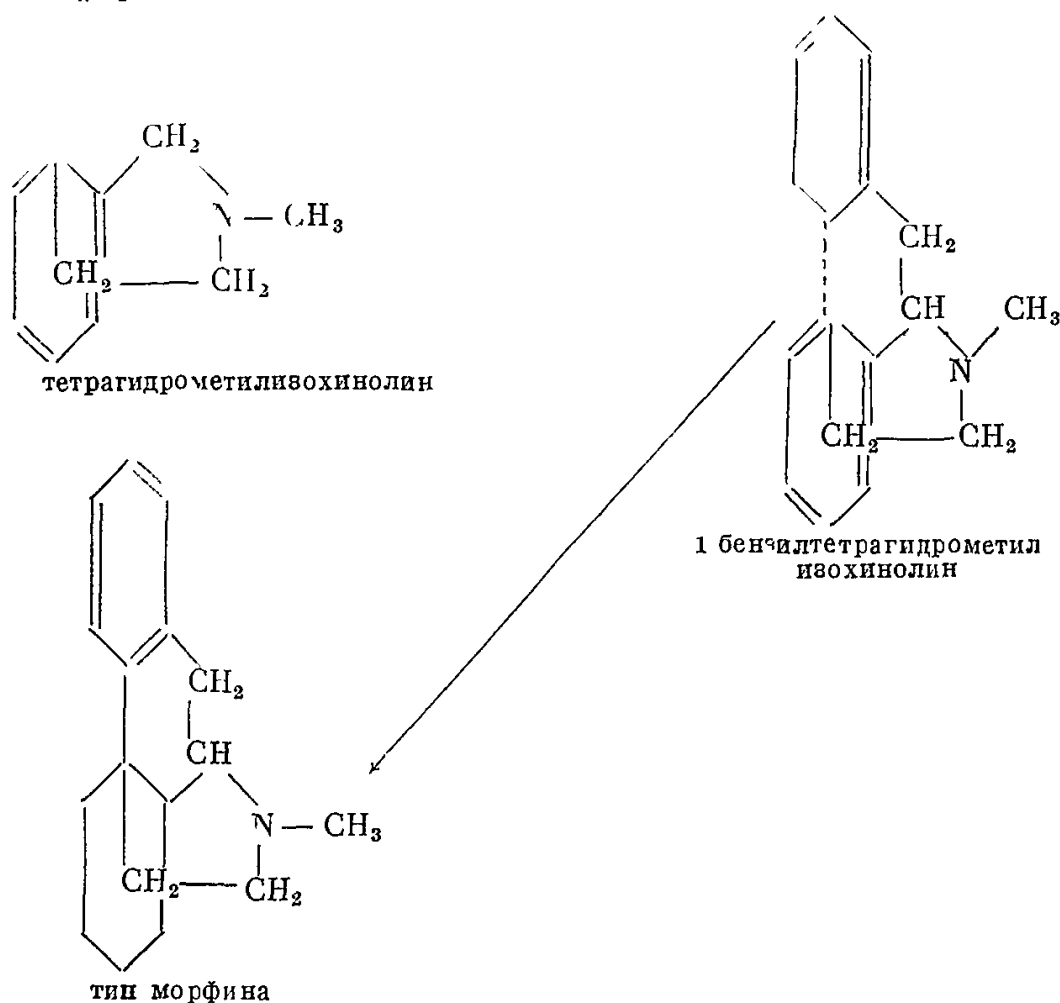
Как я уже указывал, между многими из этих групп мыслимы легко осуществимые переходы.

Так, например, тип бензилтетрагидроизохинолина близко связан с типами берберина и апорфина



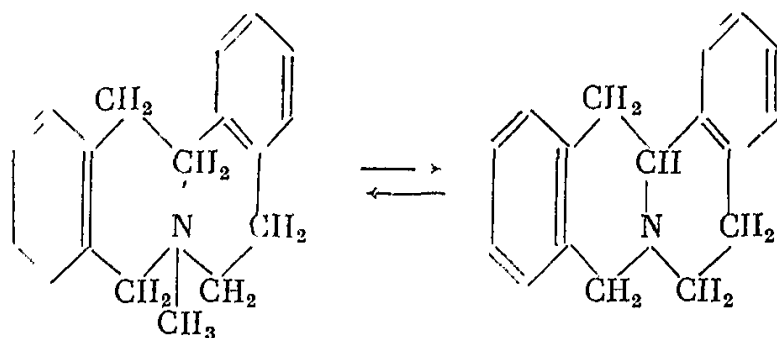
Для перехода от веществ типа бензилизохинолина к веществам типа берберина нужно замкнуть четвертое кольцо путем введения $\text{—CH}_2\text{—}$ группы (как это показано пунктиром), а для перехода к типу апорфина достаточно установить связь между двумя бензольными кольцами путем удаления двух водородных атомов.

Связь алкалоидов типа морфина с бензилтетрагидроизохинолином становится ясной, если написать формулу последнего в несколько иной, чем обычно, форме, а именно



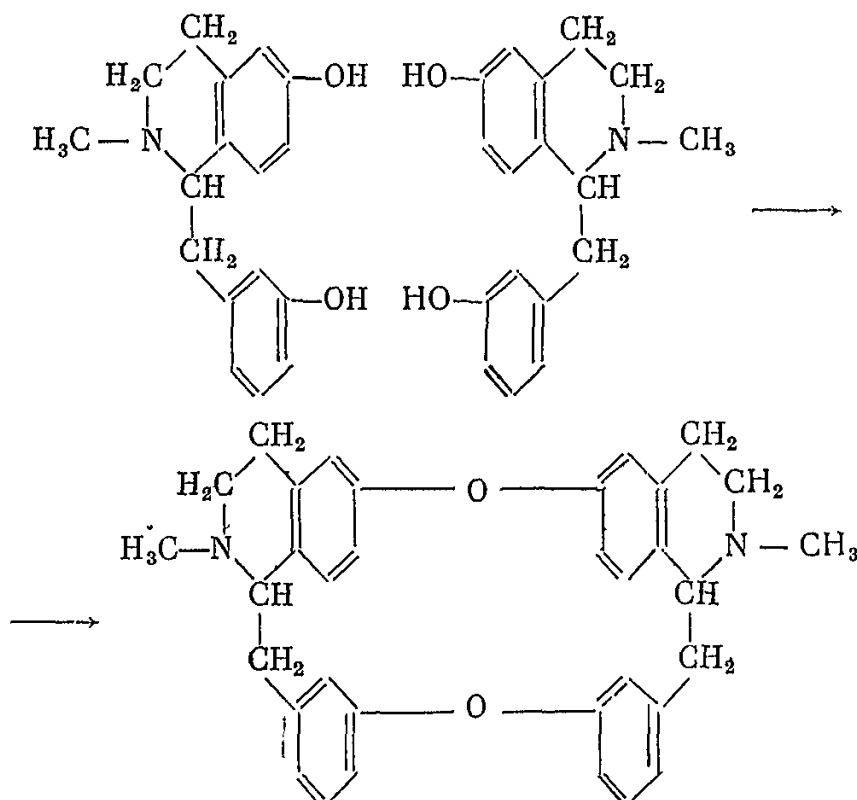
Для перехода к типу морфина достаточно вообразить себе, что четвертое кольцо замкнулось путем удаления двух атомов водорода и установления связи между бензольным и изохинолиновым кольцами (как это показано пунктиром), что и приводит к скелету типа морфина. Надо отметить, что этот тип перехода экспериментально еще не был реализован.

Связь между алкалоидами типа протопина, имеющими 10-членное кольцо (которые, строго говоря, по своей структуре к этой группе не относятся), и алкалоидами типа берберина легко видеть: устанавливая связь между одним из углеродов 10-членного цикла и атомом азота, мы разбиваем 10-членное кольцо на два шестичленных



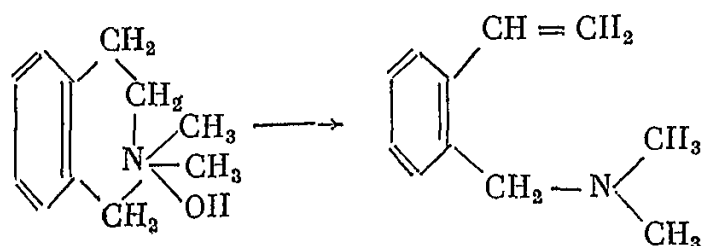
Такие переходы, как мы увидим далее, были неоднократно осуществлены в обоих направлениях. Существование такой близкой генетической связи между обоими типами алкалоидов оправдывает их помещение в главу изохинолиновых производных.

Наконец, бимолекулярные эфирные алкалоиды типа оксиакантина можно представить себе как образовавшиеся путем конденсации двух молекул тетрагидроизохинолинов фенольного характера

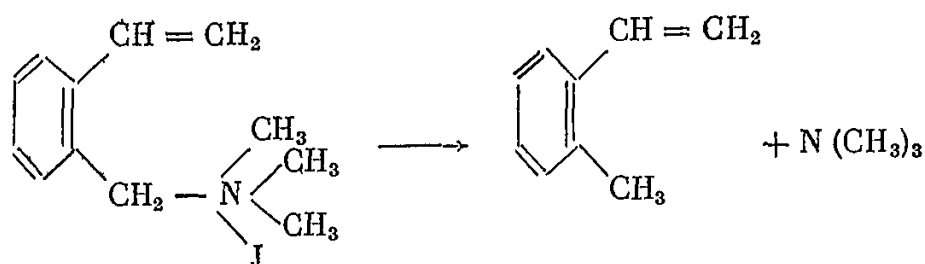


Важнейшие реакции тетрагидроизохинолиновых алкалоидов

Тетрагидроизохинолиновым производным свойственно несколько характерных реакций. Как можно видеть по их формуле, 1-я стадия гофманского распада легко может протекать, так как для нее имеется структурная предпосылка в виде наличия водорода у β -углеродного атома

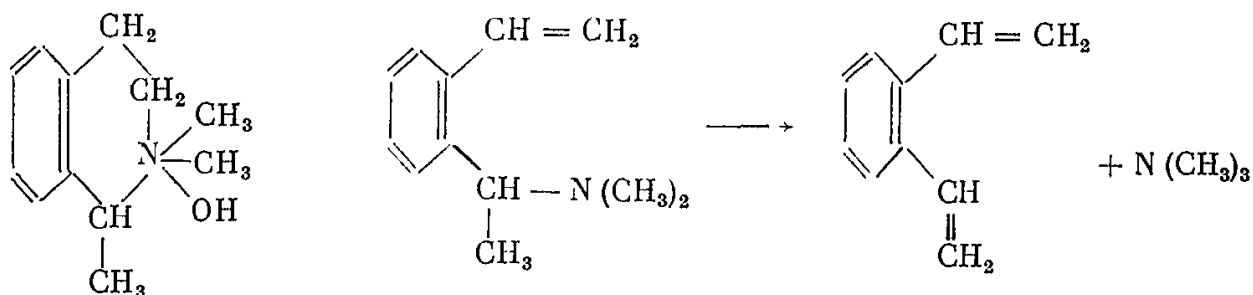


Вторая стадия гофманского распада не может протекать с той же легкостью, так как такой β -водород у дес-основания отсутствует. Применяя к этому дес-основанию реакцию Эмде, мы можем достигнуть отщепления азота



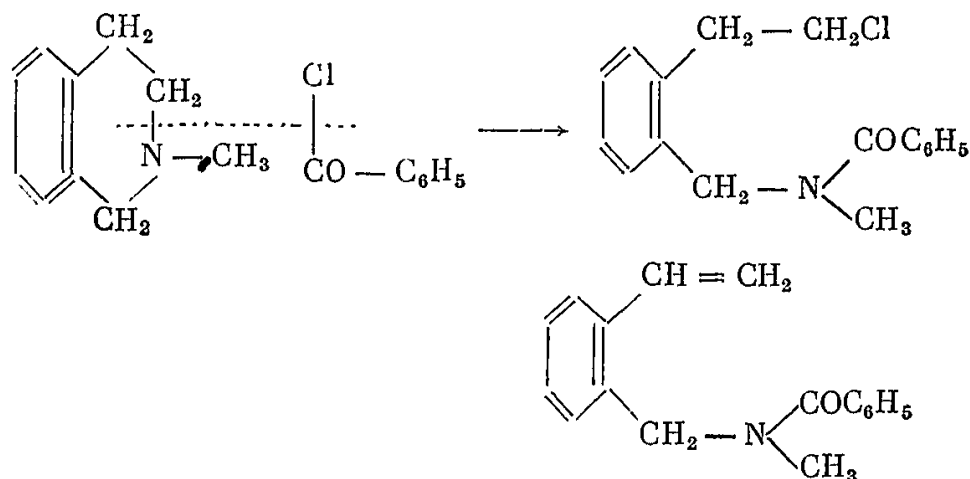
Такое течение гофманского распада, а именно легкость в первой стадии и невозможность его во второй одновременно с легкостью Эмде-реакции, характерно для этой группы алкалоидов.

Если же в положении 1, как это часто имеет место, находится заместитель, то гофманский распад становится возможным в обеих стадиях, например:



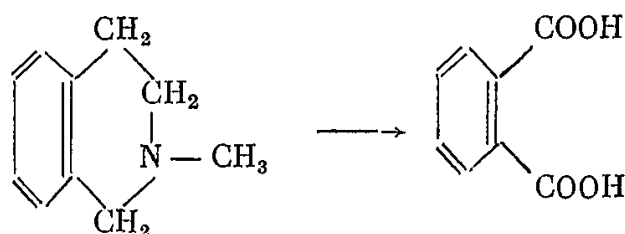
Опыт показывает, что в случае таких 1-замещенных изохинолиновых производных гофманский распад действительно происходит, и притом очень легко и гладко.

Далее, интересной реакцией, характерной для этого типа веществ, является действие на них хлорангидридов кислот. При этом с удивительной легкостью происходит присоединение молекулы этого последнего с разрывом кольца



В образующихся таким образом веществах имеется кислотный радикал, связанный с азотом; ввиду этого они лишены основных свойств.

При окислении тетрагидроизохинолиновых производных обычно происходит разрушение гидрированного кольца с образованием соответствующего производного фталевой кислоты

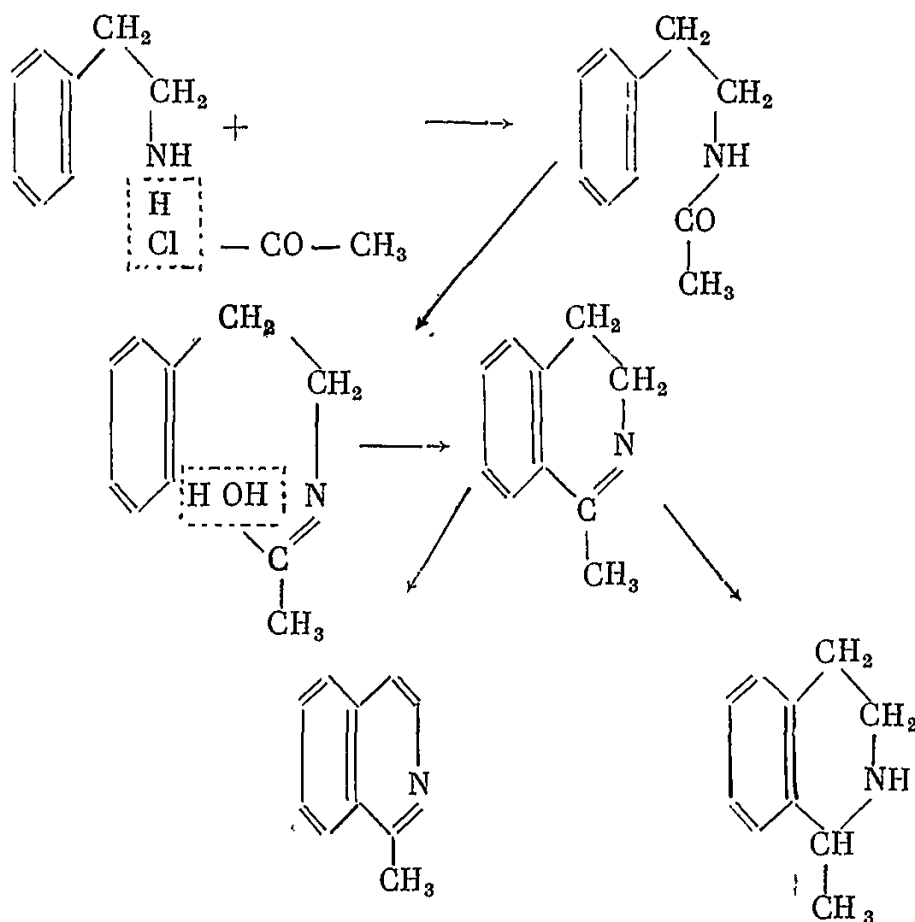


Такие реакции окисления, как мы увидим, часто дают очень ценные данные для суждения о структуре алкалоидов этой группы.

Главные синтетические методы получения изохинолиновых алкалоидов

Среди синтетических методов, разработанных для этой группы веществ, наиболее ценными являются две реакции, найденные еще в 1893 г. Бишлером и Напиральским и широко использованные Пиктэ, Перкином, Робинсоном и др.

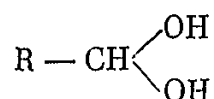
Первая из этих реакций заключается в действии водоотнимающих веществ (P_2O_5 , PCl_5 , $POCl_3$ и др.) на амиды кислот, получающихся из фенилэтиламина и его производных. При этом можно представить себе, что эти амиды реагируют в таутомерной форме



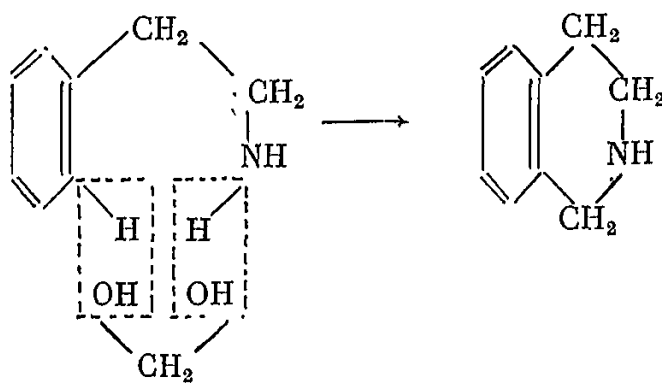
Получающиеся при этом *дигидроизохинолиновые* производные при восстановлении легко дают соответствующие тетрагидропроизводные, а при дегидрировании (химическом или, лучше, каталитическом при помощи металлического Pd) — производные самого изохинолина.

Вторая реакция, приводящая прямо к тетрагидроизохинолиновым производным, заключается в действии альдегидов на фенилэтиламин и его производные. При этом альдегиды применяются или в свободном виде, или в форме ацеталей.

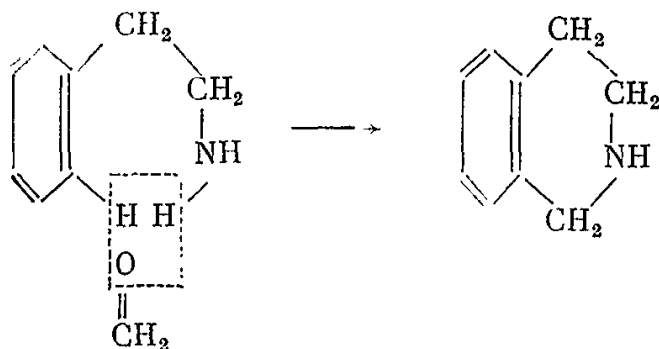
Для альдегидов можно представить себе, что они реагируют в гидратной форме



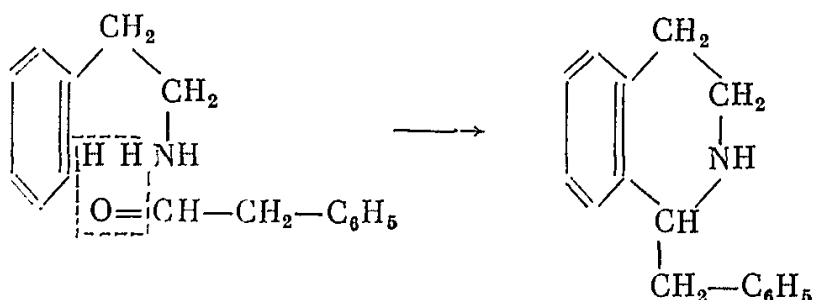
Конденсируя, например, фенилэтиламин с метилалем (или с формальдегидом), получают тетрагидроизохинолин



или



Если вместо формальдегида взять другие альдегиды, можно получить тетрагидроизохинолиновые производные, замещенные в положении 1. Так, например, фенилэтиламин и фенилацетальдегид дают 1-бензилтетрагидроизохинолин



I. ПРОИЗВОДНЫЕ ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНА И 1-МЕТИЛТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНА

1. АЛКАЛОИДЫ *ANHALONIUM*

Кактусы *Anhalonium Williamsii* (синон. *Anhalonium Lewinii* и *Lophophora Lewinii*) и *A. fissuratum*, встречающиеся в горах Мексики, давно уже применялись местными жителями, называющими их «пейотл», в качестве наркотического вещества, вызывающего цветные галлюцинации. Изучением алкалоидов этого растения занимались Левин (1888—1894) и Хефтер (1894—1901), выделившие из него 6 оснований. Шпет выделил из этого растения еще 2 новых основания: N-метилмецкалин и N-ацетилмецкалин.

Мецкалин был также найден в 1951 г. [1] в *Trichocereus terscheckii*, наряду с новым алкалоидом трихоцереином $C_{13}H_{21}O_3N$.

Изучением этих алкалоидов занимался также Шпет (1919—1936), которому не только удалось установить строение всех этих веществ, но и получить их синтетически.

В настоящее время можно считать установленным, что в *Anhalonium* содержатся следующие алкалоиды:

1. Мецкалин $C_{11}H_{17}O_3N$.
2. N-Метилмецкалин $C_{12}H_{19}O_3N$.
3. N-Ацетилмецкалин $C_{13}H_{19}O_4N$.
4. Трихоцереин $C_{13}H_{21}O_3N$.
5. Ангаламин $C_{11}H_{15}O_3N$.
6. Ангалонидин $C_{12}H_{17}O_3N$.
7. O-Метил-d-ангалонидин $C_{13}H_{19}O_3N$.
8. Апгалоин $C_{12}H_{15}O_3N$.
9. Лоффорин $C_{13}H_{17}O_3N$.

10. Пеллотин $C_{13}H_{19}O_3N$.
 11. Ангалинин $C_{12}H_{17}O_3N$.
 12. Ангалидин $C_{12}H_{17}O_3N$.

Содержание алкалоидов в *Anhalonium Lewinii* довольно значительно; по данным Каудера, сухое растение содержит:

Мецкалина	6,3%	Ангалонина	3%
Ангалоцидина . . .	5,3%	Лофофорина	0,5%

Остальные алкалоиды находятся в очень небольшом количестве.

Физические и химические свойства и строение

М е ц к а л и н¹ — бесцветное масло с сильно щелочной реакцией, притягивающее CO_2 из воздуха с образованием кристаллического карбоната; темп. кип. $180—180,5^\circ$ (12 мм). Растворим в хлороформе, бензоле и спирте, нерастворим в воде, эфире и петролейном эфире. Дает хорошо кристаллизующиеся соли, например сульфат $(C_{11}H_{17}O_3N)_2 \cdot H_2SO_4$, кристаллизующийся в блестящих призмах, темп. пл. $183—186^\circ$. Дает бензоильное производное, темп. пл. 120° . Оптически неактивен.

Н - М е т и л м е ц к а л и н — бесцветная жидкость, темп. кип. $130—140^\circ$ (1 мм). Дает пикрат, темп. пл. $177,5—178,5^\circ$, и хлоргидрат, темп. пл. $201—202^\circ$.

Н - А ц е т и л м е ц к а л и н — темп. пл. $93—94^\circ$.

Т р и х о ц е р е и н — растворим в эфире.

А н г а л а м и н — образует бесцветные микроскопические иглы, темп. пл. $185,5^\circ$. Оптически неактивен. Растворим в бензоле и хлороформе. Дает моно- и дибензоильные производные, темп. пл. 167° и $128—129^\circ$. Монобензоильное производное, так же как и сам алкалоид, растворимо в щелочах. Содержит две метоксильные и одну гидроксильную группы. Оптически неактивен.

А н г а л о н и д и н — кристаллизуется в виде мелких октаэдров, темп. пл. 154° . Оптически неактивен. Легко растворим в хлороформе, спирте и воде; трудно растворим в эфире и лигроине. Содержит две метоксильные и одну фенольную гидроксильную группы. Дает монобензоильное производное, растворим в щелочах. Вторичное основание. Оптически неактивен.

О - М е т и л - d - а н г а л о н и д и н — представляет собой масло; темп. кип. 140° (0,05 мм), $[\alpha]_D = +20,7^\circ$ (CH_3OH). Дает кристаллический d-тарtrat.

А н г а л о п и н — кристаллизуется из лигроина в длинных иглах; темп. пл. 85° . Растворим в воде, спирте и эфире. Вторичное основание, содержащее одну метоксильную и одну метилendioкси-группы. Оптически активен. Хлоргидрат имеет $[\alpha]_D = -41,9^\circ$.

Л о ф о ф о р и н — бесцветный сироп; дает хорошо кристаллизующиеся соли. Легко растворим в органических растворителях, по нерастворим в воде. Содержит одну метоксильную группу и одну метилendioкси-группу. Оптически активен. Хлоргидрат имеет $[\alpha]_D = -9,5^\circ$.

П е л л о т и н — содержится главным образом в *Anhalonium Williamsii* (в количестве около 3,5%). Кристаллизуется из спирта в прозрачных табличках, темп. пл. 110° . Третичное основание, содержащее

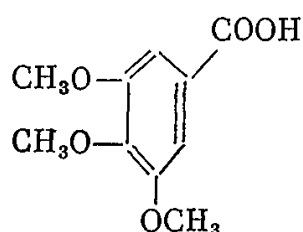
¹ Хотя, строго говоря, мецкалин и не являются производным пзохинолина, а относится к группе апиклических алкалоидов, мы считаем целесообразным рассмотреть его здесь ввиду той близкой связи, которая существует между ним и прочими алкалоидами *Anhalonium*.

NCH_3 -группу. Два атома кислорода находятся в виде метоксильных групп, а третий — в виде фенольной гидроксильной группы. Оптически неактивен.

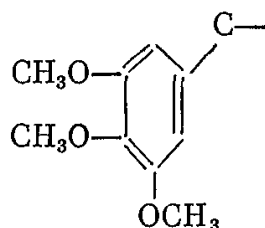
А н г а л и д и н — открыт в 1935 г. Кристаллизуется в иглах; темп. пл. $131-133^\circ$. Оптически неактивен. Третичное основание содержит NCH_3 -группу. Два атома кислорода находятся в форме метоксильных групп, а третий — в виде свободной фенольной гидроксильной группы.

А н г а л и н и н — открыт Шпетом в 1935 г. Бесцветные кристаллы; темп. пл. $61-63^\circ$. Оптически неактивен. Вторичное основание. Содержит три метоксильные группы.

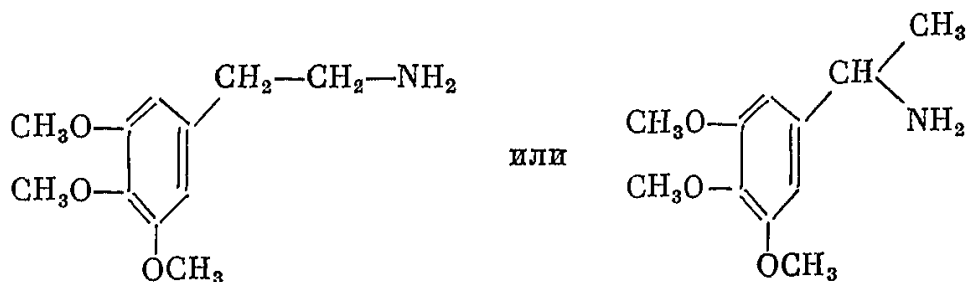
Строение мецкалина. Мецкалиин содержит три метоксильные группы и является первичным амином; его формула, таким образом, может быть развернута в $(\text{CH}_3\text{O})_3\text{C}_6\text{H}_4(\text{NH}_2)$. При окислении его образуется 3,4,5-триметоксибензойная (триметилгалловая) кислота



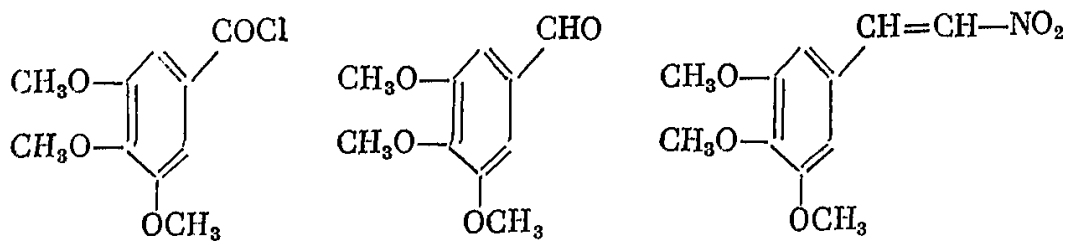
Это показывает наличие в мецкалине группировки

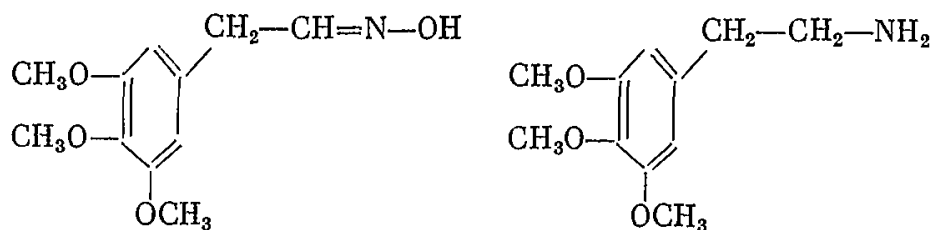


Сравнивая состав этой группы с составом мецкалина, легко видеть, что он может иметь только следующие два строения:



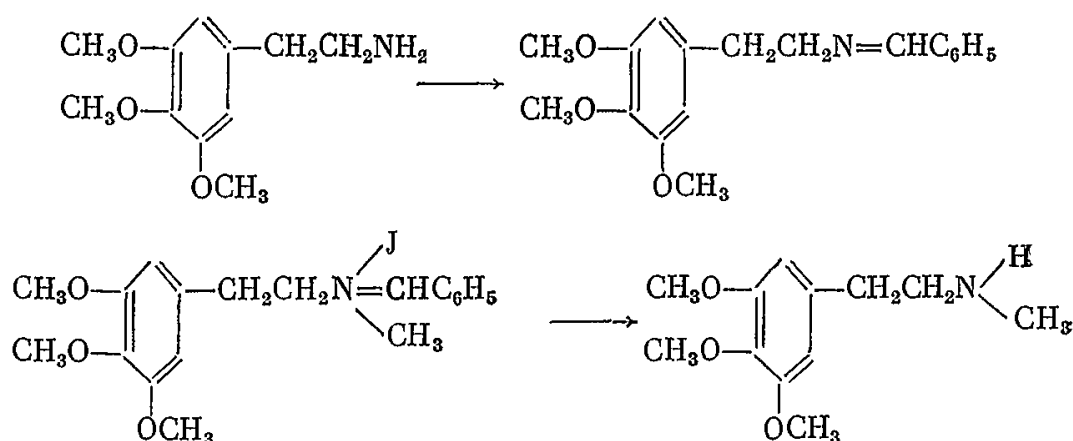
Правильность первой формулы была доказана путем синтеза. Исходя из хлорангидрида триметилгалловой кислоты, был получен соответствующий альдегид (путем каталитической замены хлора на водород). Последний конденсировался с нитрометаном в соответствующий нитростирол, который восстанавливался в 2 фазы; полученный первичный амин оказался идентичным с мецкалином



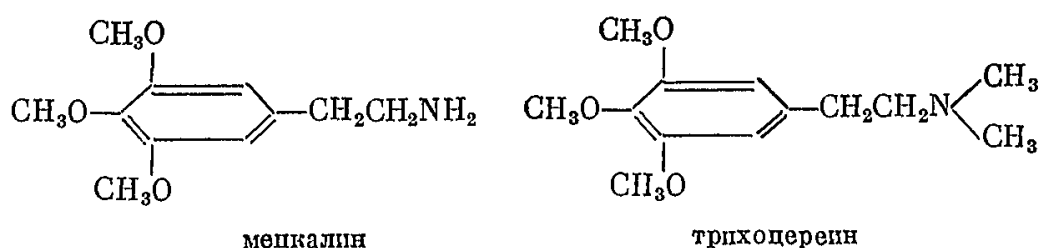


Этот синтез был значительно улучшен благодаря применению для восстановления 3,4,5-триметокси-нитростирола LiAlH_4 [2].

Синтез метилмецкалина. При конденсации мецкалина с бензальдегидом был получен бензилиденмецкалин, который при действии иодистого метила давал четвертичное основание, превращающееся при гидролизе в метилмецкалин, идентичный с природным



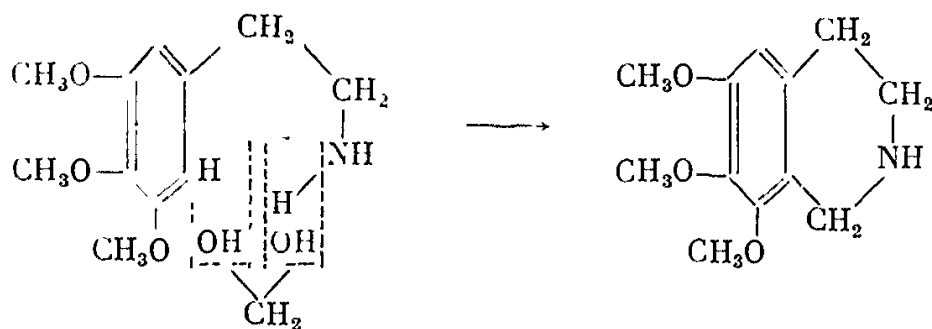
Строение трихоцереина. Трихоцереин содержит три метоксильные группы и у атома азота две N-метильные группы. При окислении трихоцереина при помощи KMnO_4 была получена триметилгалловая кислота. Иодметилат трихоцереина оказался идентичным с иодметилатом диметилмецкалина, поэтому трихоцереин представляет собой N-диметилмецкалин



Синтез трихоцереина [1]. Действием 3,4,5-триметокси-β-фенилэтилхлорида на диметиламин получен трихоцереин.

Строение и синтез ангаламина. Ангаламин $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{O}_3\text{N}$ является, как уже указывалось, вторичным основанием и содержит две метоксильные и одну гидроксильную группы. При метилировании последней получается O-метилловый эфир ангаламина. При гофманском распаде во второй стадии происходит отщепление триметиламина, что указывает на наличие азота в кольце. Свойства ангаламина, формулу которого можно развернуть в $(\text{CH}_3\text{O})_2(\text{OH})\text{C}_9\text{H}_8\text{N}$, навели на мысль, что он является производным тетрагидроизохинолина.

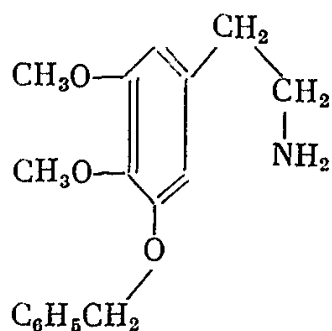
При действии формальдегида на мецкалин происходит замыкание изохинолинового кольца, и получается вещество, идентичное с O-метилловым эфиром ангаламина



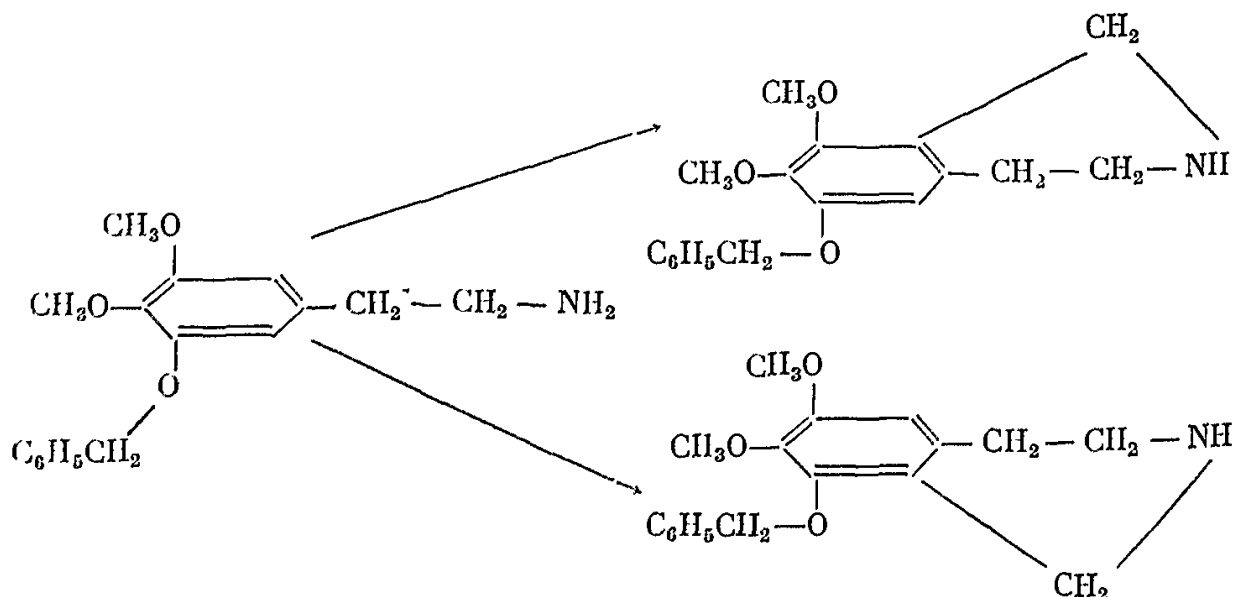
В самом ангаламине одна из трех метоксильных групп замещена гидроксильной, причем, очевидно, возможны три изомерные формулы. Для решения вопроса о положении гидроксильной группы было получено вещество, аналогичное по строению мецкалину, но в котором одна из метоксильных групп была заменена бензилокси-группой (C₆H₅CH₂-O-). Путь синтеза был совершенно такой же, как в случае мецкалина. Это соединение дало при конденсации с формальдегидом вещество, оказавшееся идентичным с О-бензиловым эфиром ангаламина. При нагревании с HCl бензильная группа омыляется гораздо легче метоксильной, поэтому удается отщепить ее, не затрагивая метоксильных групп. Вещество, получившееся при этом, было идентично с ангаламином.

Однако мы имеем в данном случае пример того, что синтез все же не дает окончательного решения вопроса о положении гидроксильной группы.

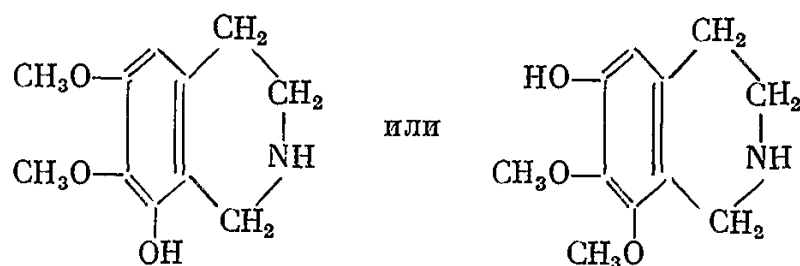
В самом деле, вещество



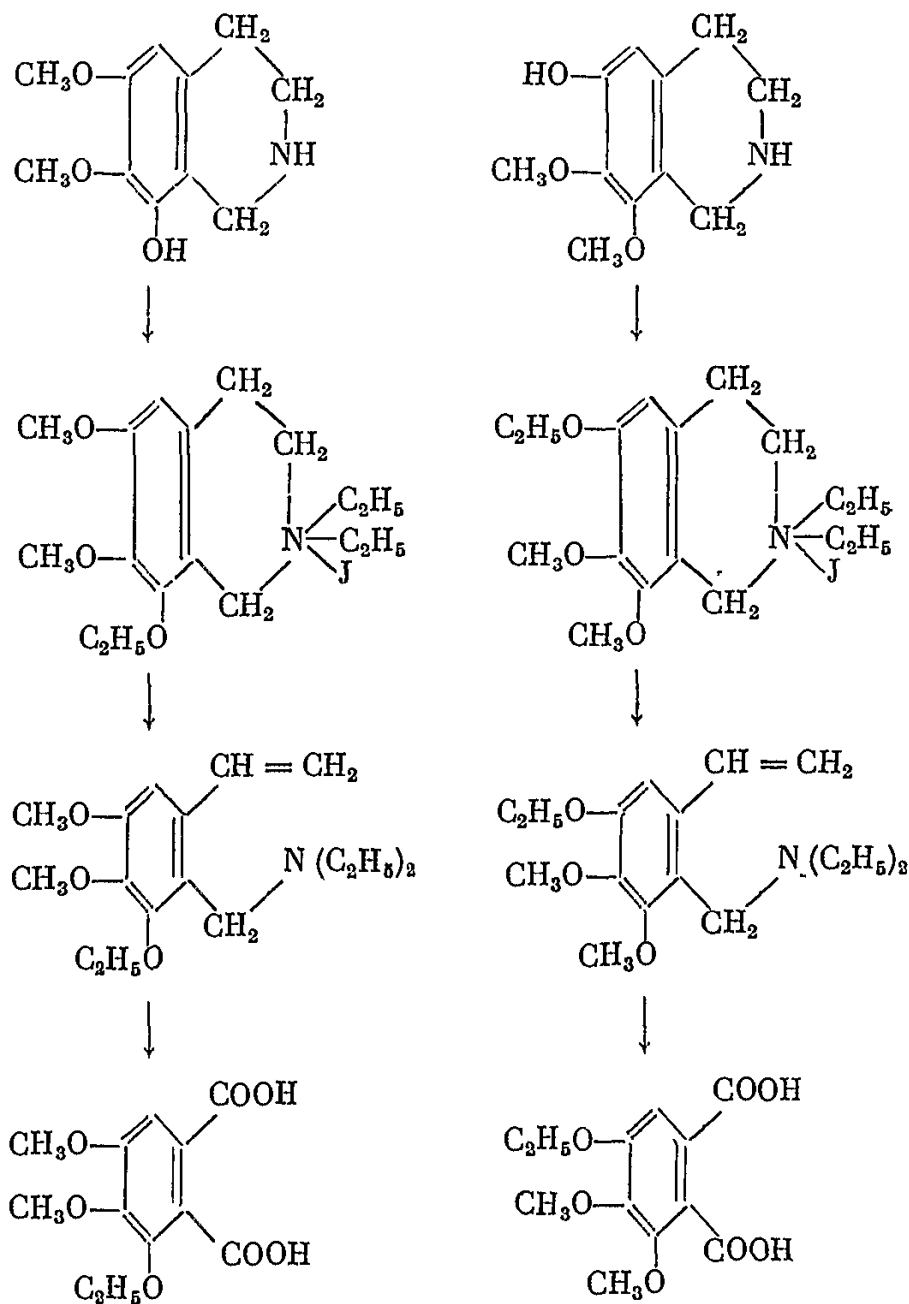
может конденсироваться с формальдегидом двумя путями, смотря по тому, какой из кольцевых водородов примет в этом участие



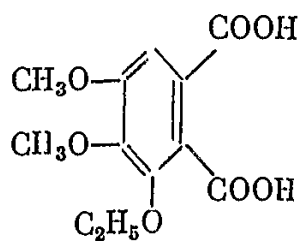
и фенольное основание, получающееся при омылении группы C₆H₅CH₂-O-, очевидно, может иметь строение:



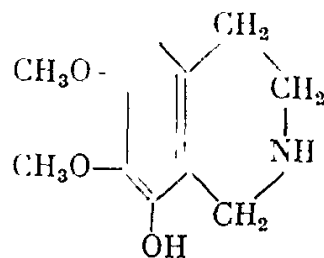
Окончательный выбор между этими двумя формулами был сделан следующим путем. Ангаламин этилировался, и полученный подэтилат О-N-диэтилангаламина подвергался гофманскому распаду. Образовавшееся дес-основание окислялось перманганатом и дало двуосновную кислоту, которая может иметь одно из следующих строений:



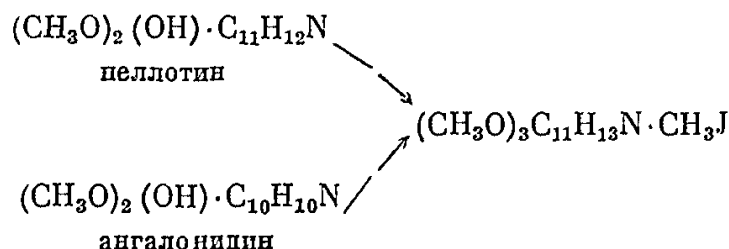
Сравнение полученной таким образом кислоты с синтетической 3-этокси-4,5-диметоксибензол-1,2-дикарбоновой кислотой



показало, что они идентичны. Отсюда следует, что строение ангаламина выражается формулой



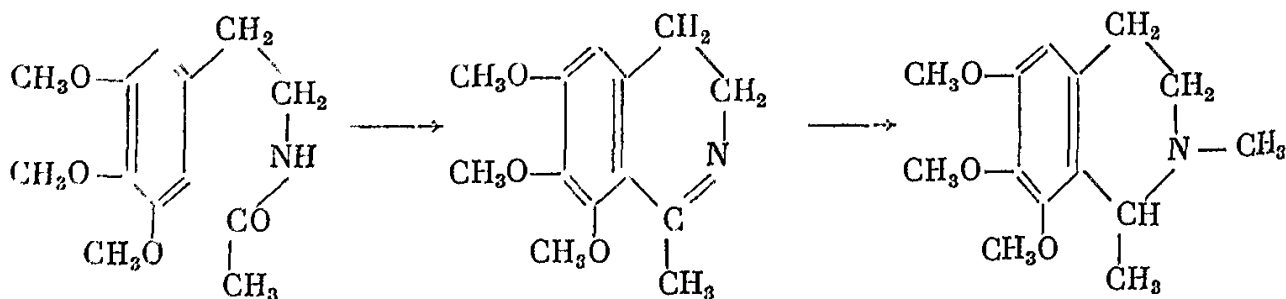
Строение и синтез пеллотина и ангалонидина. Пеллотин $C_{13}H_{19}O_3N$ и ангалонидин $C_{12}H_{17}O_3N$ весьма близки между собой. Оба содержат две метоксильные группы и одну гидроксильную. Пеллотин является третичным, а ангалонидин вторичным основанием. При исчерпывающем метилировании они дают один и тот же подметилат, в котором метилированы как кислород, так и азот



Так как по составу эти алкалоиды отличаются на CH_2 , то ясно, что пеллотин есть не что иное, как ангалонидин, метилированный у азота. (Можно сказать, что ангалонидин есть норпеллотин, или что пеллотин есть N-метилангалонидин.)

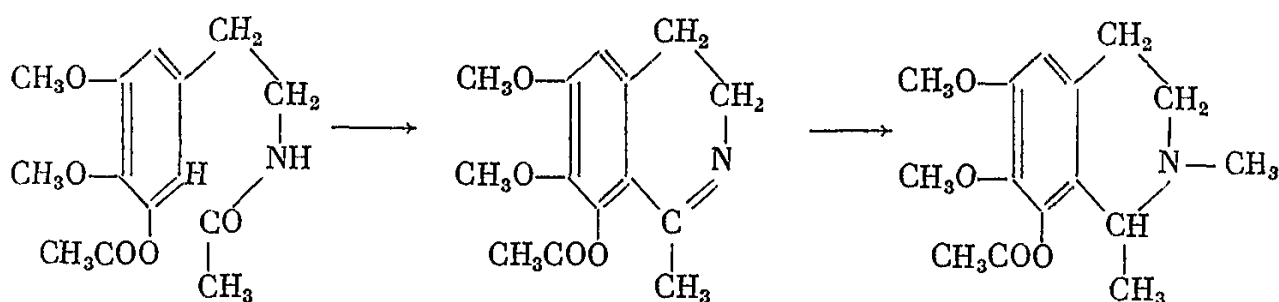
Так как остаток $C_{10}H_{10}N$, имеющийся в ангалонидине, отличается от остатка тетрагидроизохинолина на CH_2 , то возникла мысль, что эти два алкалоида являются производными метилизохинолина. Их одновременное нахождение вместе с мецкалином заставило попытаться связать их с последними, что и удалось сделать следующим путем.

Ацетильное производное мецкалина дало с P_2O_5 (по реакции Бишлера—Напиральского) соответствующее дигидроизохинолиновое производное, которое при метилировании и восстановлении дало вещество, идентичное с O-метиловым эфиром пеллотина. Этим было доказано, что оба алкалоида являются производными 1-метилтетрагидроизохинолина

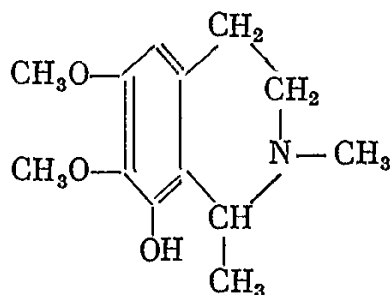


Для решения вопроса о положении свободной гидроксильной группы, имеющейся в пеллотине и ангалонидине, они были получены еще и другим путем, исходя из вещества, имеющего строение, аналогичное мецкалину, но в котором одна из метоксильных групп замещена ацетилированной гидроксильной группой.

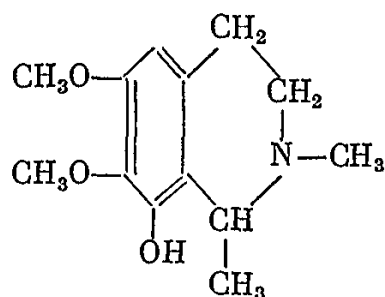
Путь синтеза был совершенно тот же:



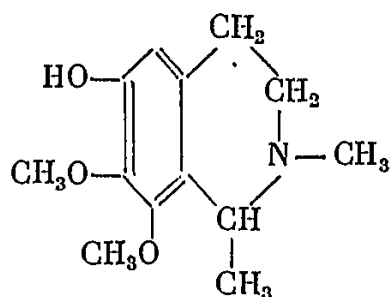
При омылении этого вещества получалось вещество, идентичное с пеллотином



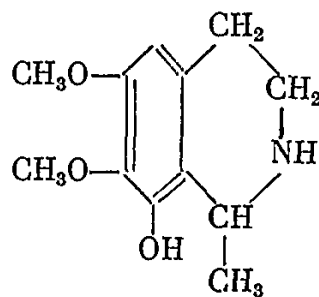
Однако, как и в случае ангаламина, эти синтезы не дают окончательного решения вопроса о положении гидроксильной группы. Конденсация, происходящая при замыкании изохинолинового кольца, может и в этом случае идти по двум направлениям с образованием двух изомерных веществ



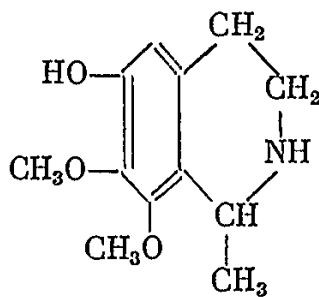
или



пеллотин

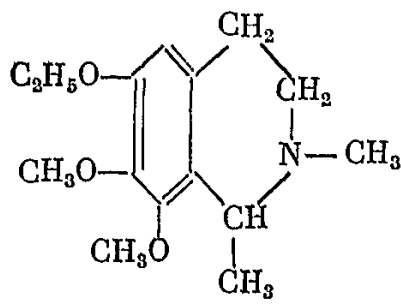
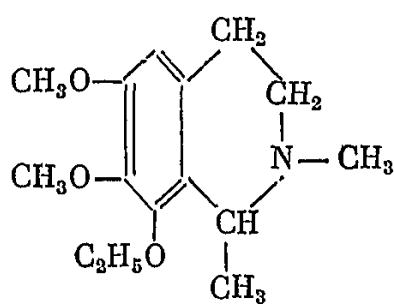


или

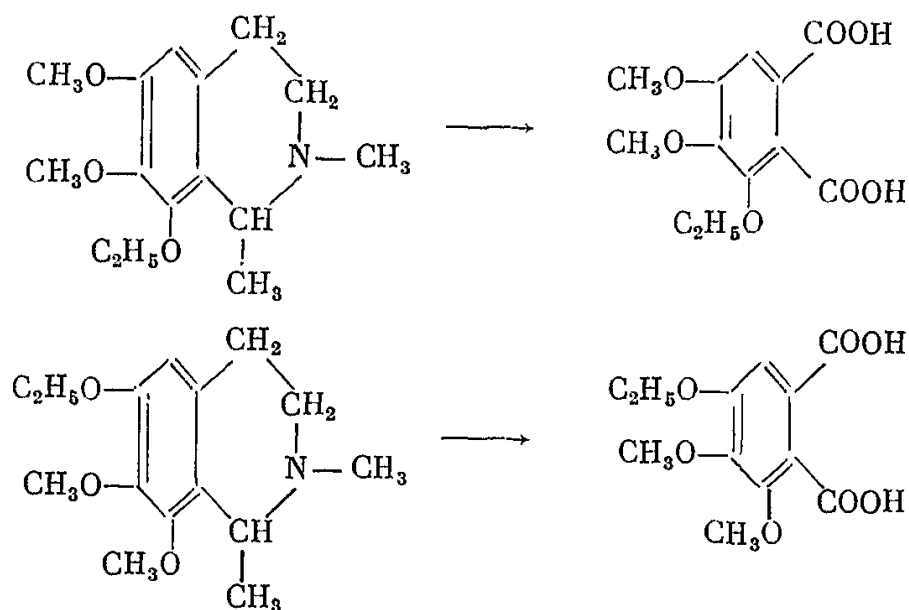


ангалонопидин

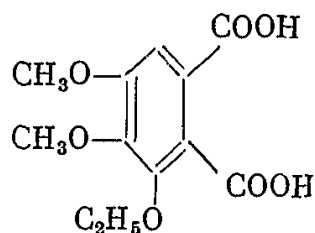
Эта последняя деталь строения была выяснена следующим путем. При этилировании пеллотина диазоэтаном был получен его О-этиловый эфир. Это вещество, которое могло иметь одно из следующих строений:



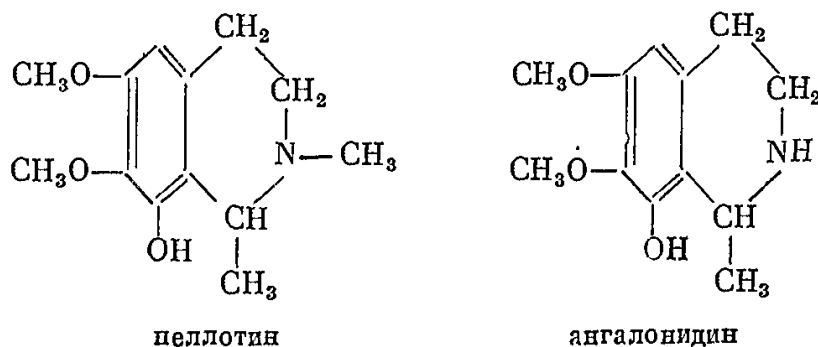
было подвергнуто сильному окислению перманганатом и дало двуосновную кислоту, строение которой, смотря по структуре исходного вещества, должно было соответствовать одной из следующих формул:



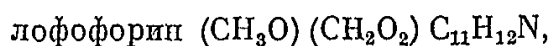
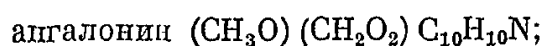
Эту кислоту удалось идентифицировать с кислотой



полученной синтетическим путем. Следовательно, пеллотин и ангалонидин должны иметь строение



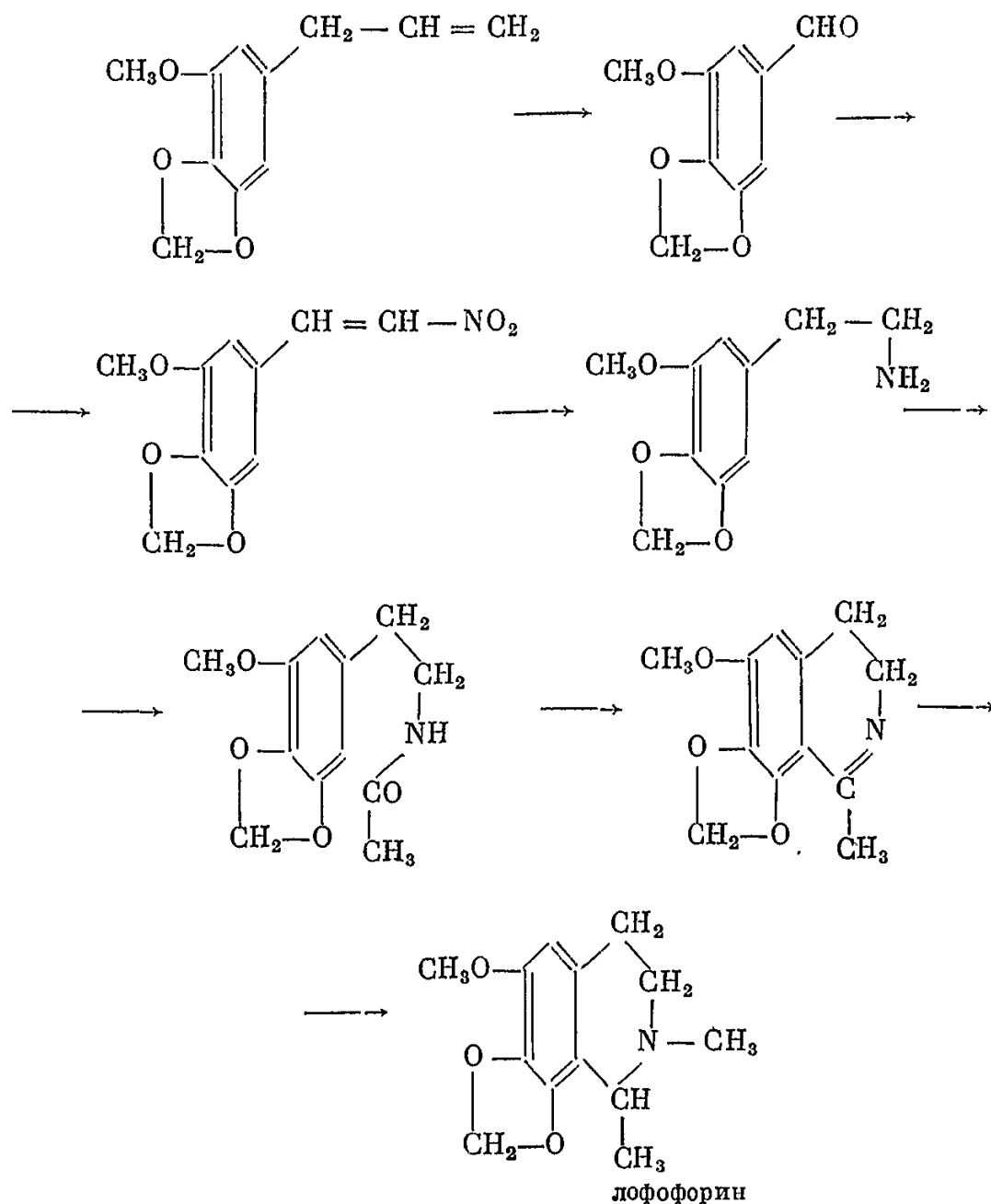
Строение и синтез ангалонина и лофофорина. Ангалонин $C_{12}H_{15}O_3N$ и лофофорин $C_{13}H_{17}O_3N$ содержат одну метоксильную и одну метилendioкси-группы. Их формула может быть, следовательно, развернута в следующую форму:



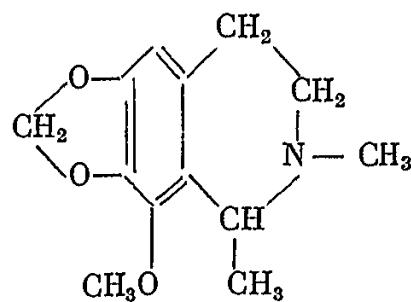
т. е. они стоят между собой в таком же соотношении, как пеллотин и ангалонидин. Ангалонин является вторичным, а лофофорин третичным основанием. На основании филогенетической близости всех этих алкалоидов можно было допустить, что они тоже являются производными триокси-

1-метилизохинолина, имеющего то же самое расположение замещающих групп, как и у прочих алкалоидов этого ряда. Строение их было доказано путем синтеза.

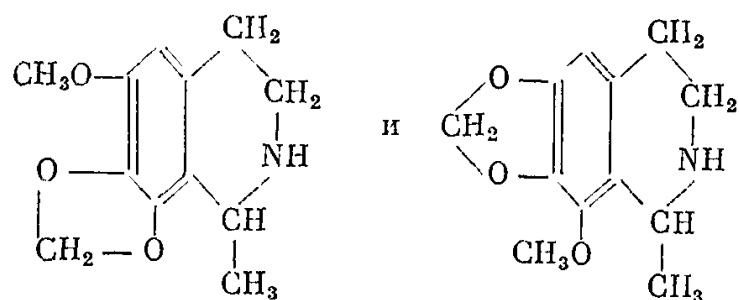
Исходным продуктом был миристицин (находящийся в некоторых эфирных маслах). Нагреванием со щелочью он переводился в изомиристицин, который затем окисляли в соответствующий альдегид. Дальнейший путь синтеза был совершенно аналогичен синтезу мецкалина и пеллотина



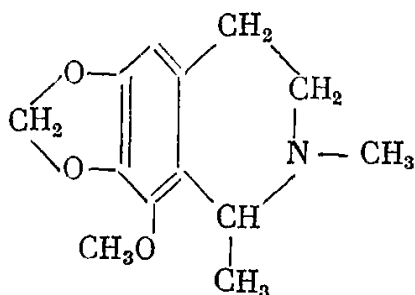
Легко видеть, что и в этом случае синтез не вполне однозначен, так как для изохинолиновой циклизации имеются 2 возможности. Для лофофорина, кроме написанной выше формулы, возможно еще строение



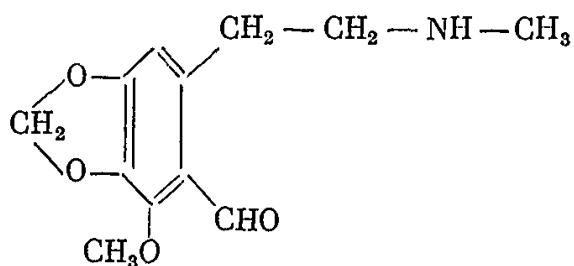
Для ангалонина сообразно с этим тоже возможны 2 структуры



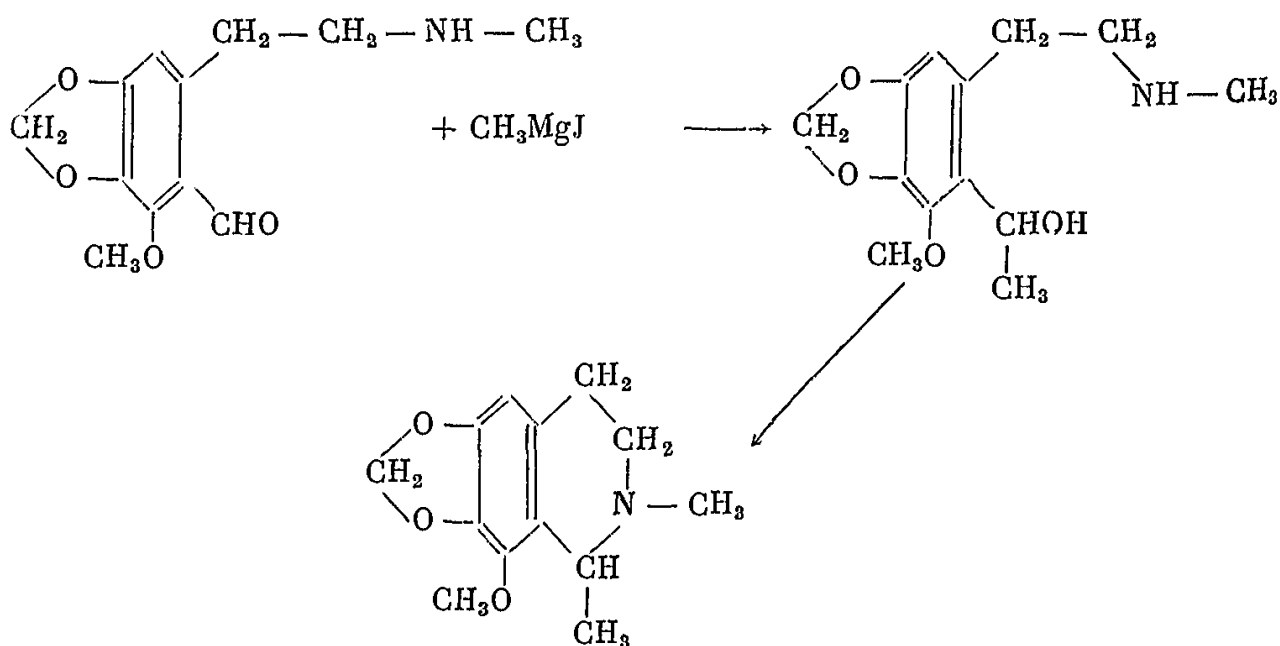
Вопрос о расположении замещающих групп мог быть разрешен косвенным путем. Если бы лофофорин имел строение



то его можно было бы получить действием магнийподметила на альдегид, имеющий строение

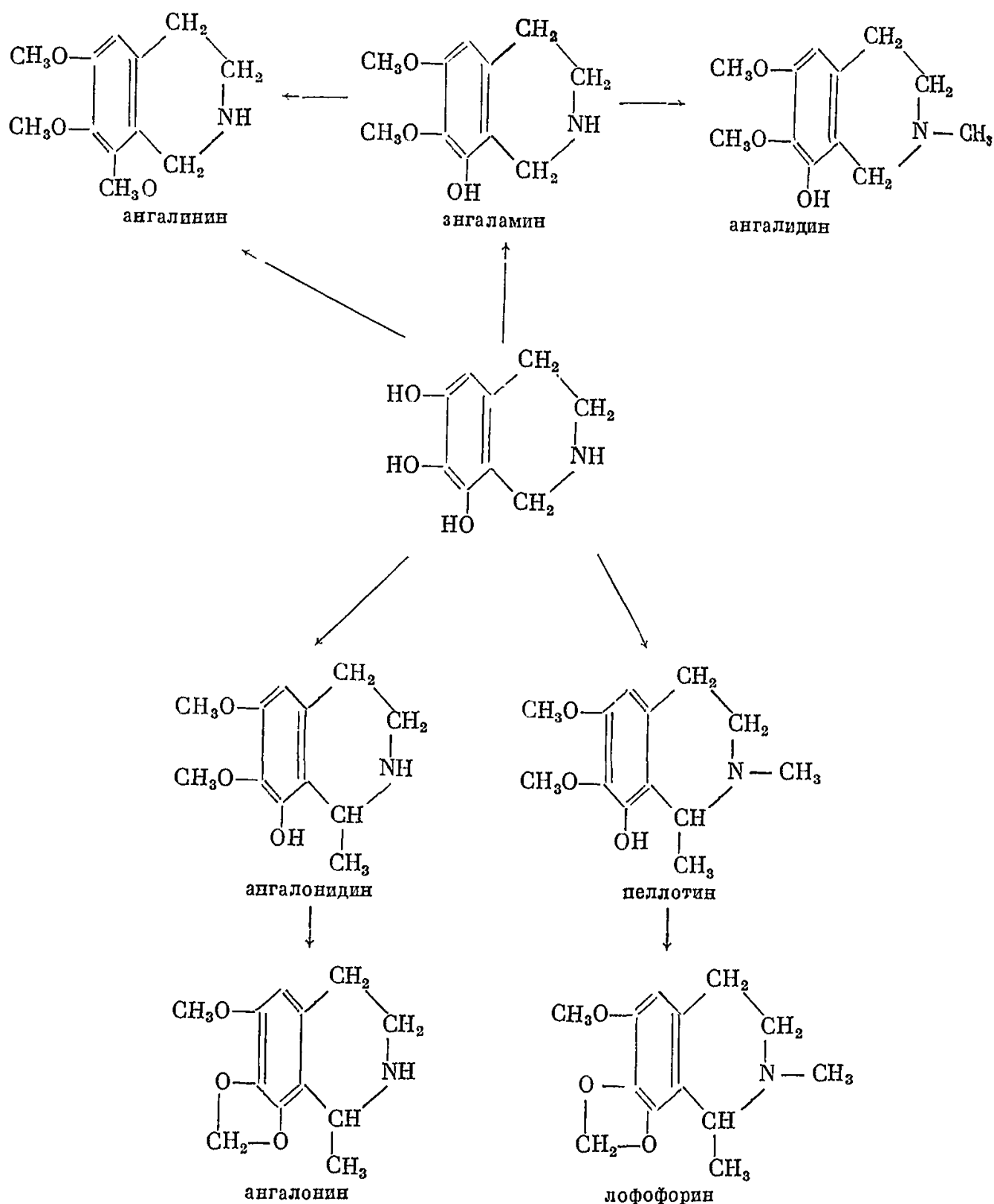


известный под названием котарвина, с которым мы познакомимся далее в главе о наркотине.



Вещество, полученное при этой реакции, оказалось отличным от лофофорина, чем и исключается возможность такого строения.

Строение ангалидина. Строение этого алкалоида было без труда установлено благодаря его близкой связи с ангаламином. Оба они содержат



Л и т е р а т у р а

1. L. Reti, J. Castrillon. J. Am. Chem. Soc., 73, 1767 (1951).
2. F. Benington, R. D. Morin. J. Am. Chem. Soc., 73, 1353 (1951).

Фармакологические свойства и применение в медицине

Кактус *Anhalonium Lewinii* и другие виды, известные у мексиканских индейцев под названием «пейотл» или «меккал», употребляются ими при религиозных церемониях и играют важную роль в их религиозном культе. Жевание этого растения вызывает своеобразное опьянение с разнообразными цветовыми галлюцинациями. Исследование отдельных алкалоидов показало, что носителем этого последнего свойства является меккалин.

В общем эти алкалоиды вызывают ослабление деятельности сердца и понижение кровяного давления. При токсических дозах дыхание ослабевает, и смерть наступает от паралича дыхания. Самым токсичным из них является лофофорин.

Пелленин имеет слабо выраженные наркотические свойства. В медицине эти алкалоиды пока еще не нашли применения.

2. КАРНЕГИН (ПЕКТЕИН) $C_{13}H_{19}O_2N$

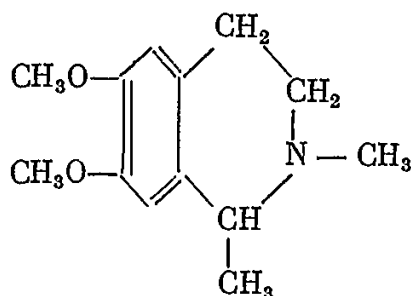
В 1901 г. Хейлль выделил из кактуса *Cereus pecten aboriginum* Engelm (Мексика) алкалоид $C_{13}H_{19}O_2N$, названный им «пектенином». В 1928 г. тот же автор выделил из другого вида кактуса *Carnegiea gigantea* основание, имевшее тот же состав, и дал ему название к а р н е г и н а. Шлет, сравнивая оба вещества, нашел, что они идентичны между собой.

Физические свойства

Карнегин — густое масло; темп. кип. 170° (1 мм). Оптически неактивен и дает хорошо кристаллизующиеся соли и кристаллический моноидметилат.

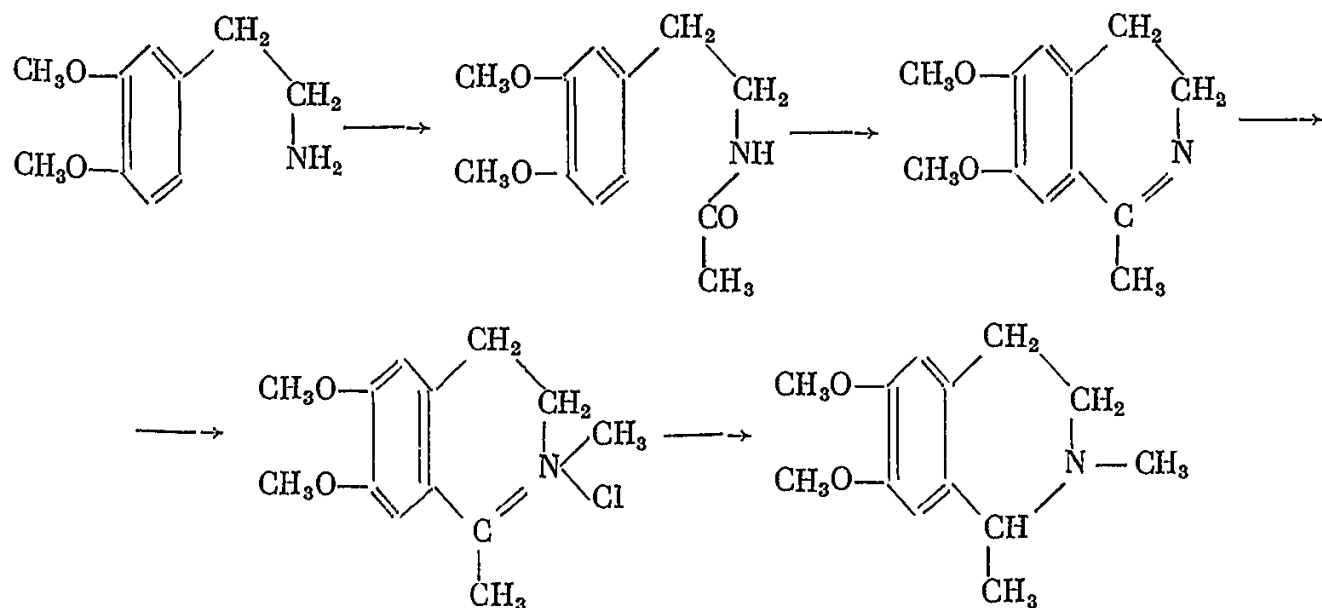
Химические свойства и строение

Строение и синтез карнегина. На основании состава карнегина $C_{13}H_{19}O_2N$ Шпет предположил чисто гипотетически, что он имеет строение

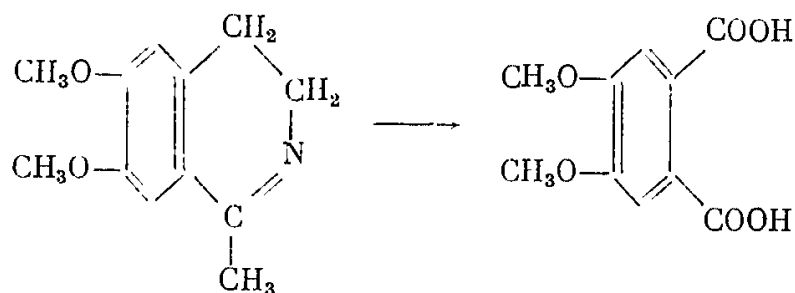


весьма близкое к рассмотренным нами алкалоидам *Anhalonium*.

На основании этого предположения был выполнен синтез этого вещества по схеме



Положение метоксильных групп доказано было тем, что при окислении дигидроизохинолинового производного, являющегося одним из промежуточных продуктов синтеза, была получена м-гемипиновая кислота



Вещество, полученное путем этого синтеза, оказалось идентичным с природным карнегином, чем и устанавливается его строение.

3. САЛЬСОЛИН $C_{11}H_{15}O_2N$ И САЛЬСОЛИДИН $C_{12}H_{17}O_2N$

Сальсолин и сальсолидин были выделены А. П. Ореховым и Н. Ф. Проскурниной в 1933 г. [1] из среднеазиатского растения *Salsola Richteri* Kar. (сем. маревых *Chenopodiaceae*). Содержание их в растении около 0,7—1,4%.

Из этого растения теми же авторами был выделен в малом количестве третий алкалоид сальсамин; его состав точно не установлен.

Сальсолин находится в растении (в зависимости от времени сбора) или в рацемической, или в оптически активной, правовращающей форме. Сальсолидин находится в виде смеси рацемической и активной (левовращающей) формы.

Физические свойства

Рацемический *dl*-сальсолин — кристаллизуется из спирта в виде мелких игл; темп. пл. 218—221°. Трудно растворим в воде и бензоле, почти нерастворим в эфире, петролейном эфире, легче в горячем спирте и хлороформе. Дает кристаллические соли, например хлоргидрат $C_{11}H_{15}O_2N \cdot HCl + 1\frac{1}{2}H_2O$; темп. пл. 141—145°.

d-Сальсолин — кристаллизуется в виде блестящих пластинок, темп. пл. 215—216°. Его хлоргидрат имеет $[\alpha]_D = +40,1^\circ$. Дает кристаллический тартрат, темп. пл. 195—196°, $[\alpha]_D = +44,5^\circ$.

l-Сальсолидин — кристаллизуется из горячей воды в блестящих пластинках с двумя молекулами H_2O . Из эфира кристаллизуется в иглах. Легко растворим в ацетоне и хлороформе, труднее в эфире и холодной воде. Гидратная форма (с $2H_2O$) имеет темп. пл. 60—62°, а безводное основание 71—73°, $[\alpha]_D = -52,9^\circ$ (в спирте).

При перегонке этого безводного основания в вакууме было получено густое масло, которое при охлаждении кристаллизуется и плавится при 47—48°. Его гидратная форма, темп. пл. 60—61°, переходящая в безводную, темп. пл. 71—73°, снова получается при кристаллизации из горячей воды.

Рацемический *dl*-сальсолидин, для которого ранее дана была темп. пл. 117—119°, оказался его карбонатом. При перегонке карбоната *dl*-сальсолидина в вакууме он разлагается и дает кристаллическое основание, темп. пл. 47—50°.

Рацемический сальсолидин сильно притягивает CO_2 в противоположность оптически активной форме, не образующей на воздухе карбоната [2, 3].

Сальсамин — кристаллизуется из спирта, темп. пл. 155—157° (сильно вспенивается и чернеет, $[\alpha]_D = +4,7^\circ$ ($CHCl_3$)). Трудно растворим в хлор-

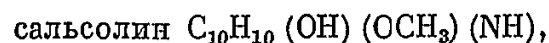
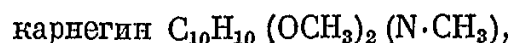
роформе, почти нерастворим в воде, ацетоне и эфире. Дает хлоргидрат, темп. пл. 255—260° (с разлож.), пикрат, темп. пл. 213—214°, пикролонат, темп. пл. 220—221°.

Химические свойства и строение

С а л ь с о л и н — довольно сильное вторичное основание, не содержащее NCH_3 -группы. Один из кислородных атомов находится в виде метоксильной группы, а второй — в виде фенольного гидроксила, вследствие чего сальсолин растворяется в едких щелочах.

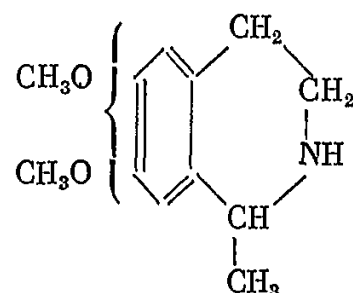
С а л ь с о л и д и н — тоже является вторичным основанием, не содержащим NCH_3 -группы. Оба кислорода находятся в виде метоксильных групп.

Строение сальсолина. Принимая во внимание наличие указанных выше функциональных групп, формула сальсолина может быть развернута в $\text{C}_{10}\text{H}_{10}(\text{OH})(\text{OCH}_3)(\text{NH})$. Сравнивая ее с формулами алкалоидов *Anhalonium*, а именно: ангалонида $\text{C}_{10}\text{H}_9(\text{OCH}_3)_2(\text{OH})(\text{NH})$ и пеллотина $\text{C}_{10}\text{H}_9(\text{OCH}_3)_2(\text{OH})(\text{NCH}_3)$, а особенно с формулой карнегина

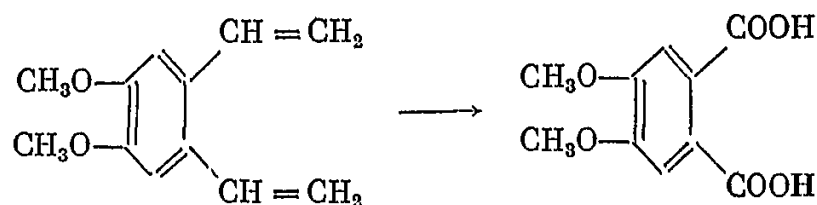


легко видеть, что они очень близки между собой и все заключают общий комплекс $\text{C}_{10}\text{H}_{10}$. Это навело на мысль о возможности аналогичной структуры.

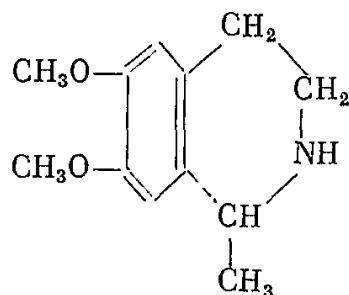
При гофманском распаде О-метилловый эфир *dl*-сальсолина дает в 1-й стадии соответствующее дес-основание. Иодметилат последнего распадается во 2-й стадии на триметиламин и безазотистое ненасыщенное вещество $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$. Легкость, с которой протекает гофманский распад, подтверждает мысль о том, что сальсолин является производным тетрагидроизохинолина, имеющего метильную группу в положении 1, так как только при этом условии выполнены известные нам структурные предпосылки, допускающие возможность легкого гофманского распада. О-Метилсальсолину, таким образом, должна соответствовать структура



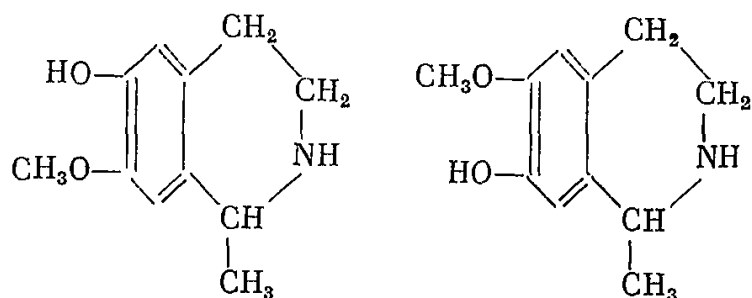
Окисление безазотистого вещества $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$, полученного при распаде, подтвердило этот вывод и доказало в то же время положение метоксильных групп. При этом получилась м-гемипиновая кислота, что доказывает, что вещество $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{O}_2$ есть 3,4-диметокси-1,2-дивинилбензол



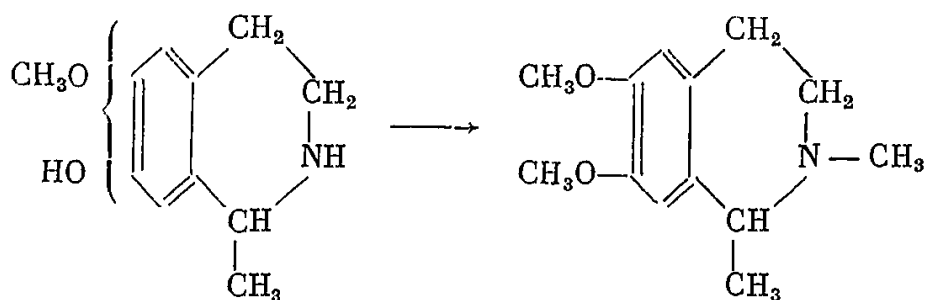
О-Метилсальсолин имеет, следовательно, строение



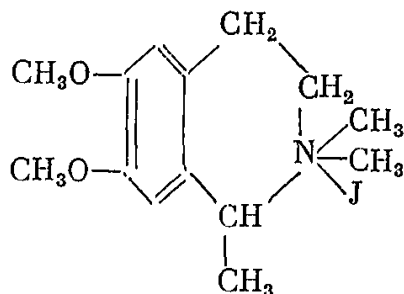
Для самого сальсолина остается, таким образом, выбор между двумя формулами



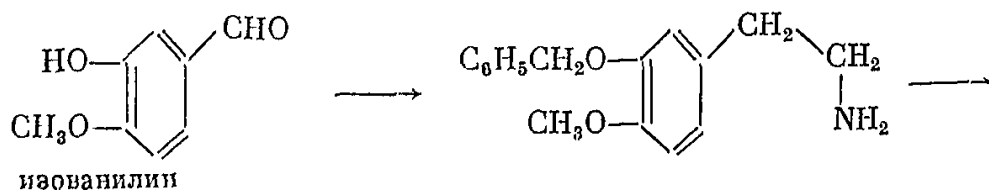
Сравнивая эти формулы с формулой карнегина, легко видеть, что они весьма близки между собой и что при полном метилировании сальсолин должен перейти в карнегин

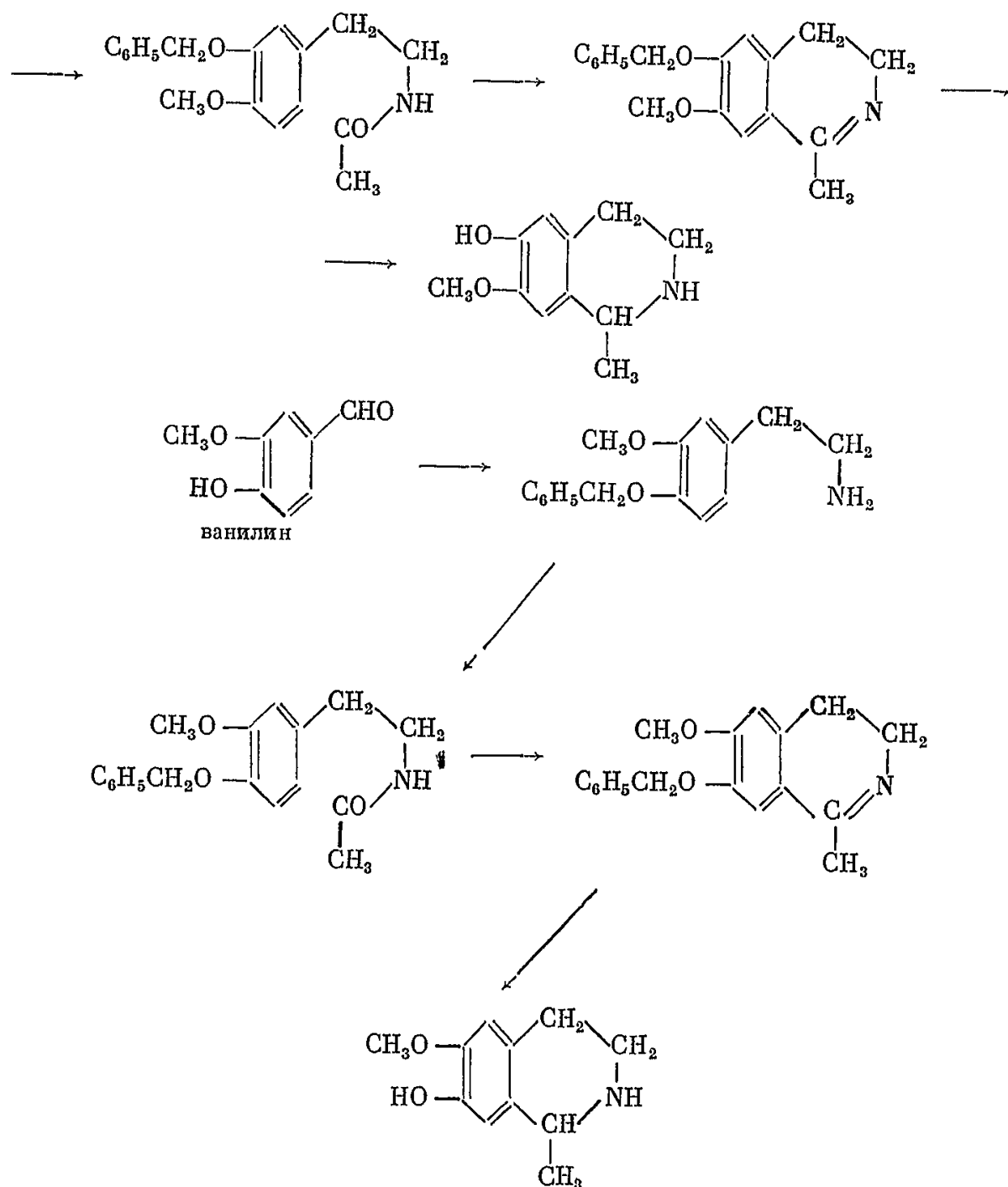


Действительно, при исчерпывающем метилировании сальсолина получился подметилат N-O-диметилсальсолина, оказавшийся идентичным с подметилатом карнегина

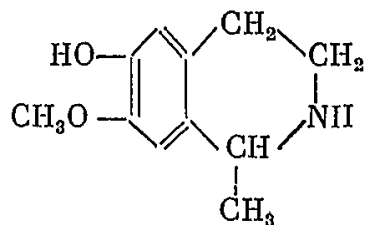


Выбор положения гидроксильных и метоксильных групп был сделан на основании результатов синтеза веществ, имеющих обе возможные структуры. Этот синтез был проведен в 1934 г. Е. Шпетом и А. П. Ореховым [4] по схемам





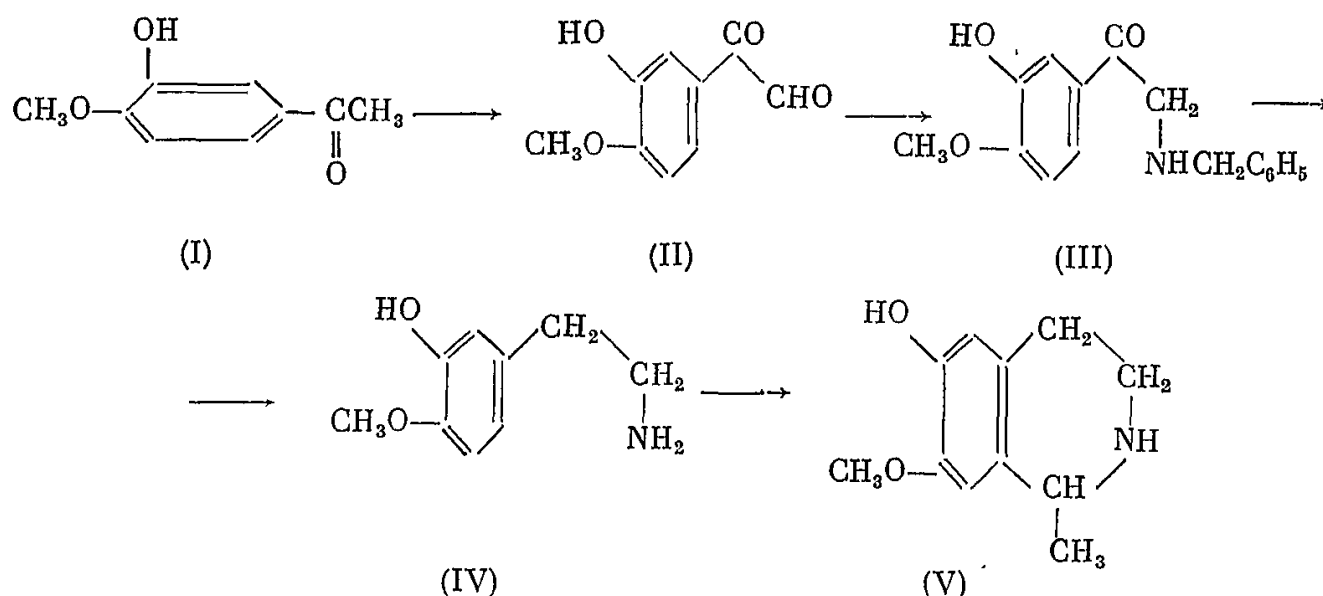
Из этих двух изомеров первый, т. е.



оказался идентичным с сальсолином, чем и доказывается его структура.

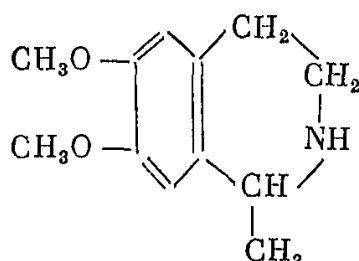
Новый синтез сальсолина Фодора и Ковача [5]. Из ацетоизованилина (I) окислением окисью селена получен 4-метокси-3-оксифенилглиоксаль (II). Последний в условиях восстановительной конденсации с бензиламином был превращен в α -бензиламиноацетоизованилон (III), при гидрогенизации которого отщепляется бензильный радикал, и карбонильная группа превращается в метиленовую группу. При этом образуется гомоизованилиламин (IV). Действием уксусного альдегида на разбавленный водный раствор хлоргидрата гомоизованилиламина (IV) при pH=5 количественно получается хлоргидрат *dl*-сальсолина.

Схема синтеза:



Строение сальсолидина. Строение сальсолидина было доказано тем, что он оказался идентичным с О-метиловым эфиром *l*-сальсолина. При метилировании *l*-сальсолина diaзoметаном был получен *l*-сальсолидин. Точно так же метилирование *d*-сальсолина дало *d*-сальсолидин, являющийся оптическим антиподом природного *l*-сальсолидина и имеющий те же физические свойства.

Смешение равных количеств *d*- и *l*-сальсолидина дало основание, идентичное с природным *dl*-сальсолидином. Строение сальсолидина выражается, таким образом, формулой



Л и т е р а т у р а

1. А. П. Орехов, Н. Ф. Проскурнина. Ber., 66, 841 (1933); 67, 878 (1934).
2. А. П. Орехов, Н. Ф. Проскурнина. Bull. Soc. Chim. (5), 4, 1265 (1937).
3. Н. Ф. Проскурнина, А. П. Орехов. Журн. общ. химии, 7, 1999 (1937).
9, 415 (1939).
4. E. Späth, A. P. Orschoff, E. Kuffner. Ber., 67, 1214 (1934).
5. Т. Фодор, Э. Ковач. Докл. АН СССР, 82, 71 (1952).

Фармакологические свойства и применение в медицине

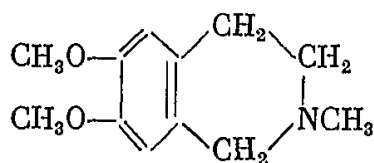
Сальсолин и сальсолидин впервые исследованы в СССР (Я. Х. Нолле, Ю. И. Сырнева, Г. С. Гвишиани). Оба алкалоида обладают аналогичным действием. Они снижают кровяное давление и расширяют периферические кровеносные сосуды. На сердечную деятельность выраженного влияния не оказывают, успокаивают центральную нервную систему. Применяются в медицинской практике для лечения гипертонической болезни.

4. КОРИПАЛИН $C_{11}H_{15}O_2N$

Корипалин был выделен Манске в 1937 г. [1] из *Corydalis pal-lida* Pers.

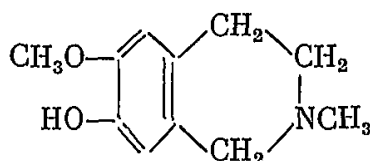
Химические свойства и строение

Корипалин — фенольное основание, темп. пл. 168° , дает пикрат, темп. пл. 178° . Содержит метоксильную и гидроксильную группы. При метилировании дает 2-метил-6,7-диметокситетрагидроизохинолин.



Положение гидроксильной группы было определено путем синтеза 2-метил-6-метокси-7-окситетрагидроизохинолина. Полученное вещество оказалось идентичным с корипалином.

Таким образом, корипалин представляет собой 2-метил-6-метокси-7-окситетрагидроизохинолин



Л и т е р а т у р а

1. R. M a n s k e. Can. J. Res., В 15, 159 (1937).

II. ПРОИЗВОДНЫЕ БЕНЗИЛТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНА

1. ПАПАВЕРИН $C_{20}H_{21}O_4N$

П а п а в е р и н был открыт Мерком в 1898 г. в опиум, который содержит его в количестве около 1%. Строение папаверина было выяснено многолетними работами Гольдшмидта (1876—1881). Первый синтез его осуществлен Пикте и Гамсом в 1910 г.

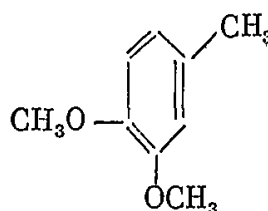
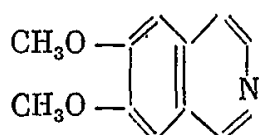
Физические свойства

Папаверин кристаллизуется из смеси спирта и эфира в призмах; темп. пл. 147° . Оптически неактивен. Нерастворим в воде и щелочах. Трудно растворим в бензоле, спирте, легко растворим в хлороформе.

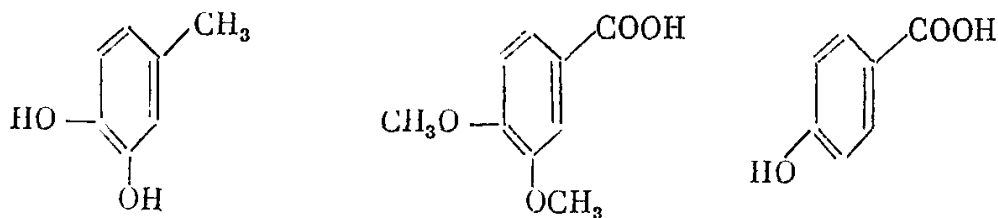
Химические свойства и строение

Папаверин является слабым третичным основанием. Метильной группы при азоте не содержит. Все четыре кислородных атома находятся в виде метоксильных групп.

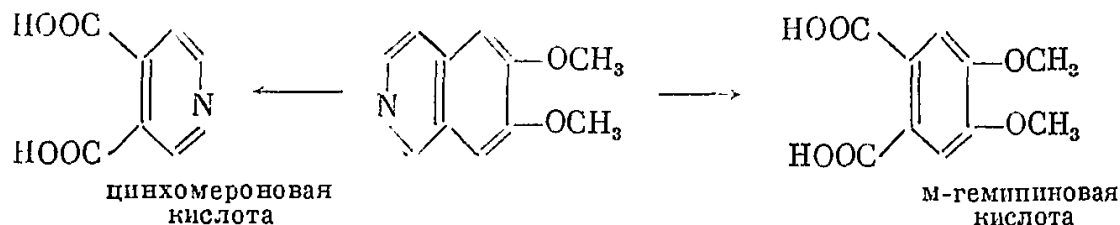
При сплавлении со щелочью папаверин распадается на диметоксиизохинолин и на диметилловый эфир гомопирокатехина



а также на продукты распада последнего: гомопирокатехин, вератровую и протокатеховую кислоты



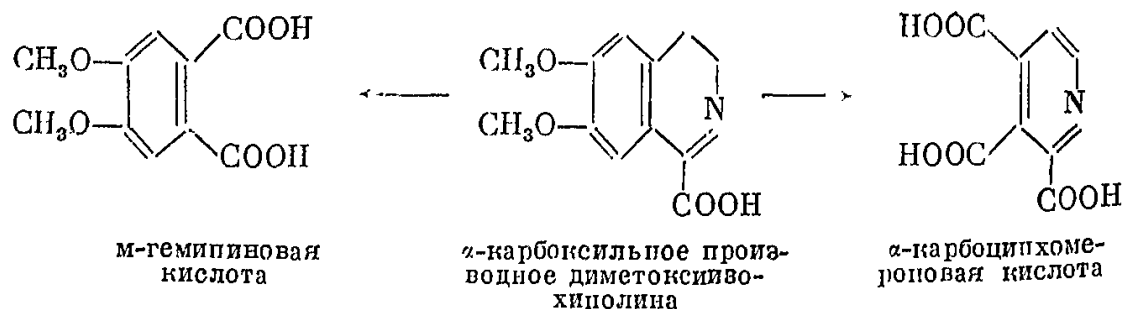
Строение упомянутого выше диметоксиизохинолина доказывается тем, что при его окислении получают м-гемипиновую и цинхомероновую кислоты



Эта реакция совершенно аналогична окислению самого изохинолина, при котором образуются цинхомероновая и фталевая кислоты. Молекула папаверина образуется, таким образом, путем соединения комплексов диметоксиизохинолина и диметилгомопирокатехина.

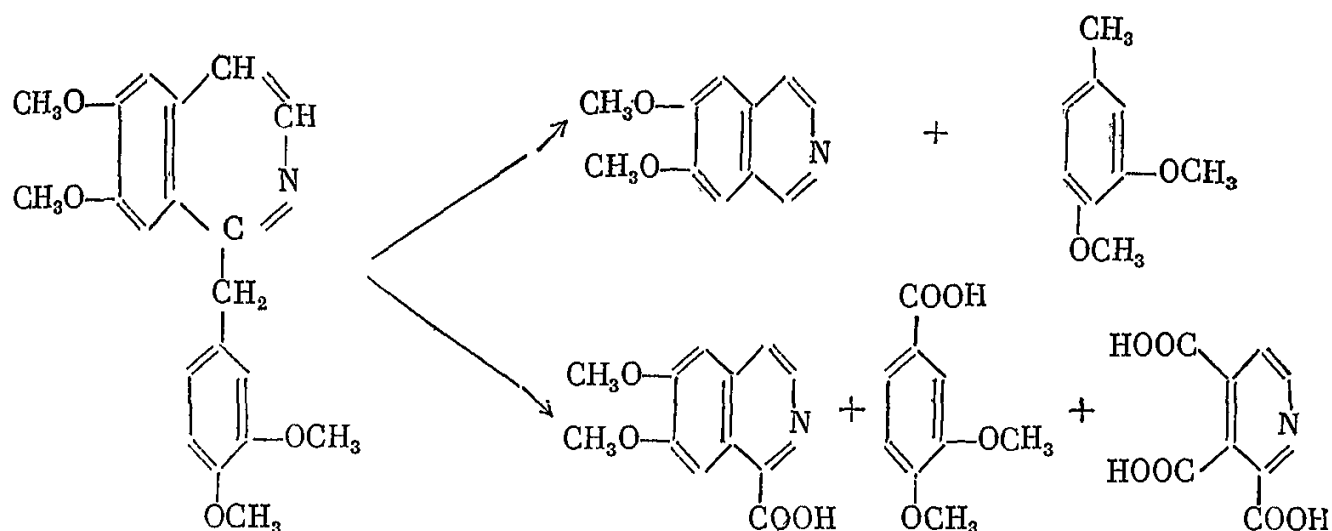
Гольдшмидту удалось выяснить также и способ, которым связаны между собой эти два комплекса.

Папаверин содержит четыре метоксильные группы; каждый из продуктов его распада содержит по две таких группы. Метоксильные группы не могут, следовательно, служить для установления связи между обеими частями. Таким образом, остаток — диметилловый эфир гомотирокатехина — может быть связан с изохинолиновой половиной только посредством углеродной связи, т. е. или при помощи одного из атомов углерода бензольного кольца, или посредством группы $-\text{CH}_2-$. Легкость, с которой происходит распад папаверина, говорит в пользу второго способа связи. Спрашивается, с каким же из атомов изохинолиновой половины связана эта бензильная группа? На это дает ответ поведение папаверина при окислении перманганатом. При этом получается ряд продуктов окисления, а именно: вератровая, м-гемипиновая, папавериновая $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{O}_7\text{N}$ и карбоцинхомероновая кислоты. Кроме того, образуется одноосновная кислота состава $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{O}_2\text{NCOOH}$, которая оказалась идентичной с α -карбоксильным производным диметоксиизохинолина; при дальнейшем окислении она распадается на м-гемипиновую и α -карбоцинхомероновую (2,3,4-пиридинтрикарбоновую) кислоты

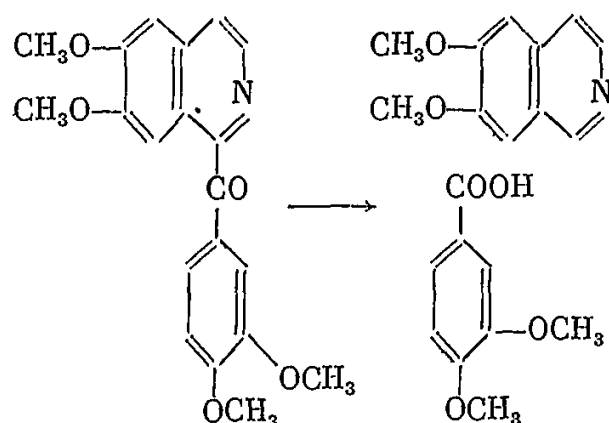


Образование этой кислоты доказывает, что бензильная группа связана с изохинолиновым кольцом в положении 1.

Для папаверина отсюда вытекает следующая формула строения, объясняющая все его реакции:



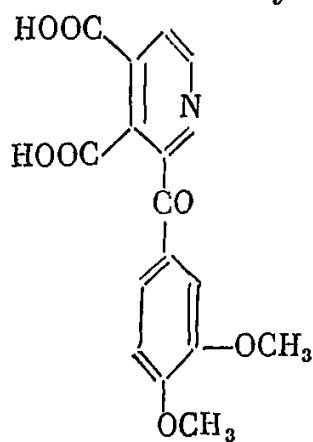
Продукты окисления папаверина. Папаверальдин $C_{20}H_{19}O_5N$. Папаверальдин образует бесцветные кристаллы, темп. пл. 210° , дающие желтые соли, и является слабым третичным основанием, соли которого легко гидролизуются. Папаверальдин отличается от папаверина тем, что $—CH_2—$ группа последнего заменена группой $—CO—$. При сплавлении со щелочью папаверальдин легко распадается на диметоксиизохинолин и вератровую кислоту



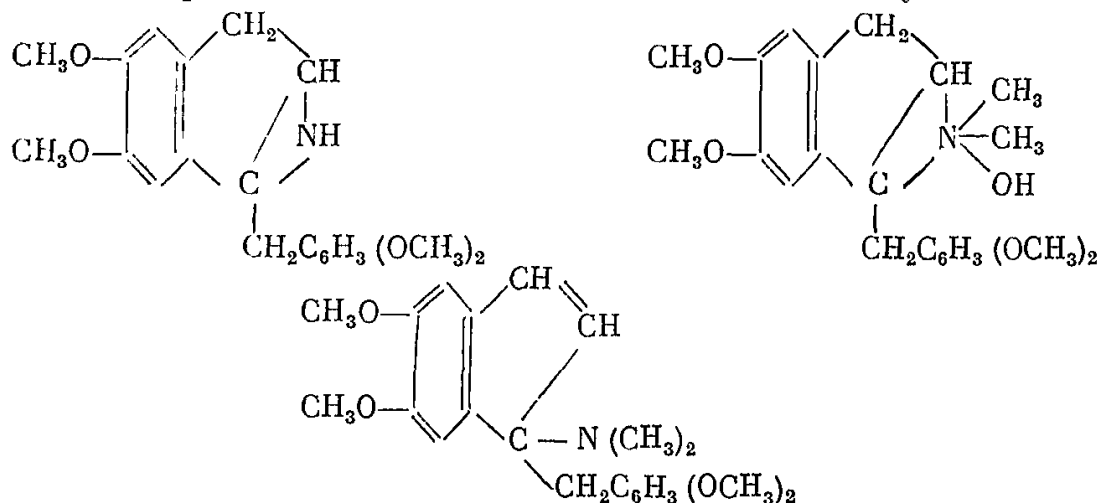
Папаверальдин оказался идентичным с алкалоидом ксанталином, тоже выделенным из опия.

При восстановлении кетонная группа папаверальдина переходит во вторичноспиртовую, и образуется папаверинол $C_{20}H_{21}O_5N$, темп. пл. 137° .

Папавериновая кислота $C_{16}H_{13}O_7N$. Папавериновая кислота кристаллизуется с одной молекулой воды в мелких табличках; темп. пл. 233° . Папавериновая кислота имеет кетонный характер и дает оксим и фенилгидразон. Она содержит две метоксильных и две карбоксильных группы, которые легко дают ангидрид и, поэтому должны стоять в о-положении. Из всех этих свойств, а также из способа ее образования, для папавериновой кислоты вытекает следующее строение:



Продукты восстановления папаверина. Папаверин дает несколько продуктов восстановления, а именно: дигидропапаверин $C_{20}H_{23}O_4N$ и тетрагидропапаверин $C_{23}H_{25}O_4N$. Дигидропапаверин, темп. пл. $200-201^\circ$, может быть при помощи бромкамфорсульфокислоты разложен на оптически активные изомеры. Этому дигидропапаверину Пайман приписывает строение с мостиковой связью и дает ему название павина

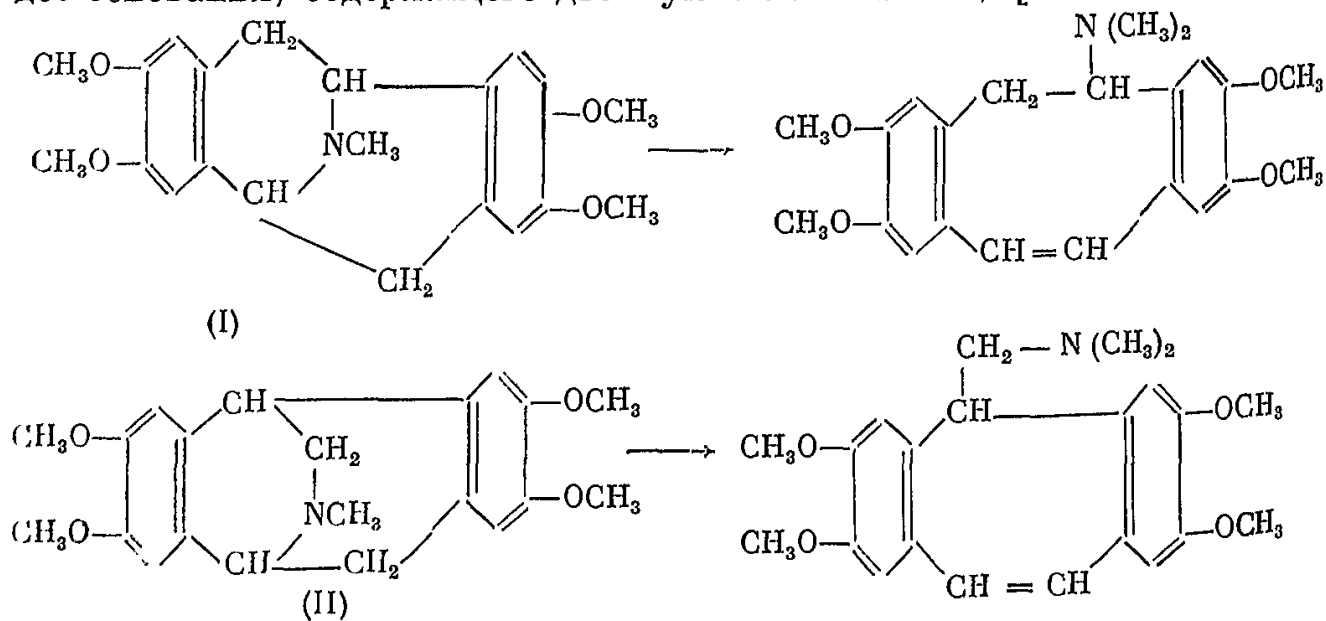


При гофманском распаде павин переходит в производное индена. Допущение мостиковой связи основывается главным образом на том, что павин очень трудно поддается дальнейшему восстановлению или окислению, тогда как известные, синтетически полученные 1-бензил-3-4-дигидроизохинолины легко гидрируются и окисляются.

Однако дальнейшее изучение павина показало, что эта формула не является удовлетворительной для выражения его строения. Новые данные были получены главным образом при изучении действия концентрированных кислот на N-метилпавин. Последний легко деметилируется и обратно метилируется до иодметилата N-метилпавина. Это показывает, что при данной реакции скелет павина сохраняется, что противоречит указанной выше формуле, содержащей этилениминное кольцо, которое с минеральными кислотами должно легко размыкаться.

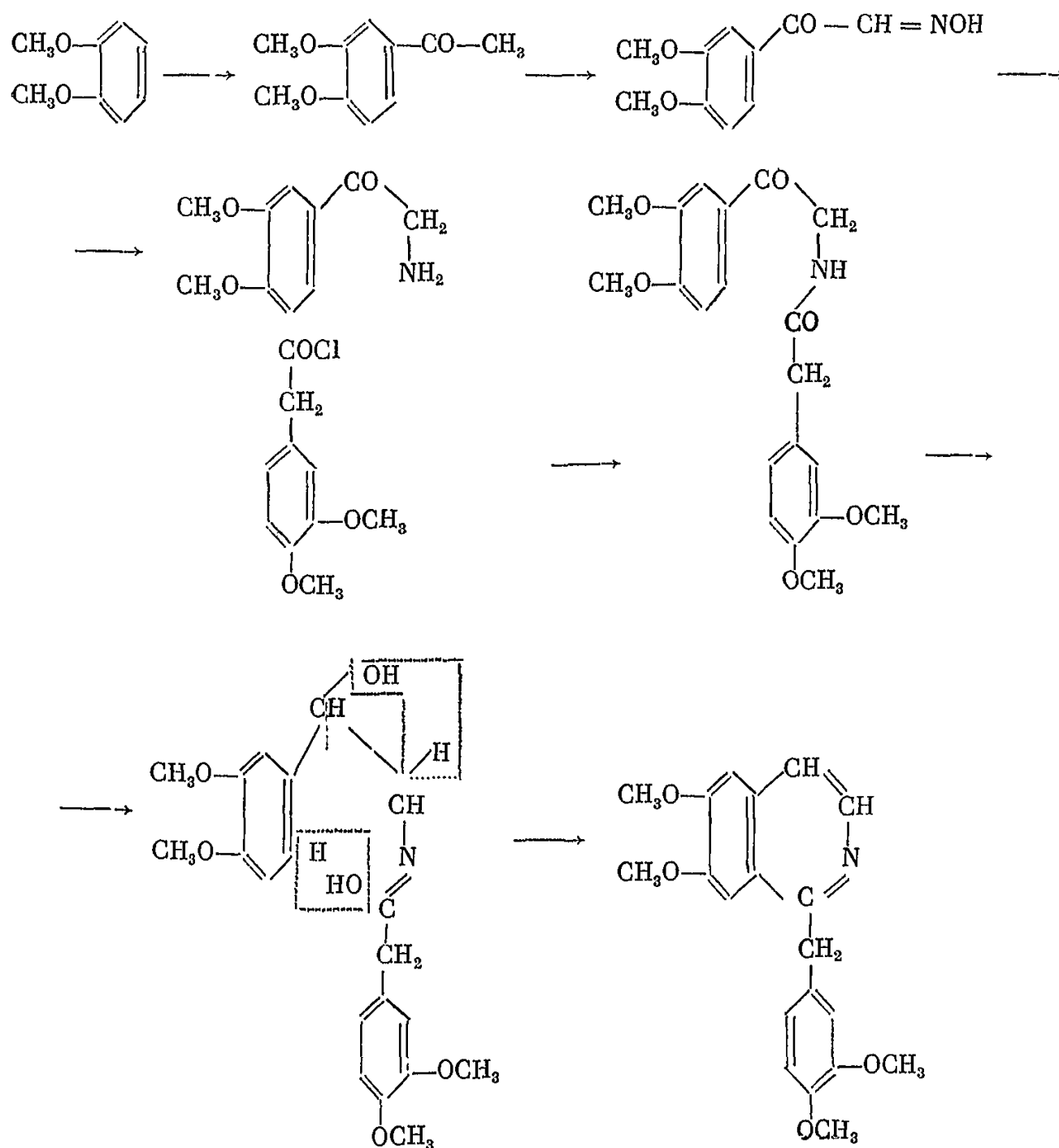
При окислении дес-основания павина получается дикарбоновая кислота, с сохранением исходного числа углеродных атомов, и не получается вератровая кислота.

На основании указанных данных и некоторых соображений, на которых мы не можем здесь останавливаться, для N-метилпавина были предложены две формулы (I) и (II), которые хорошо объясняют получение дес-основания, содержащего двойную связь в кольце [1]

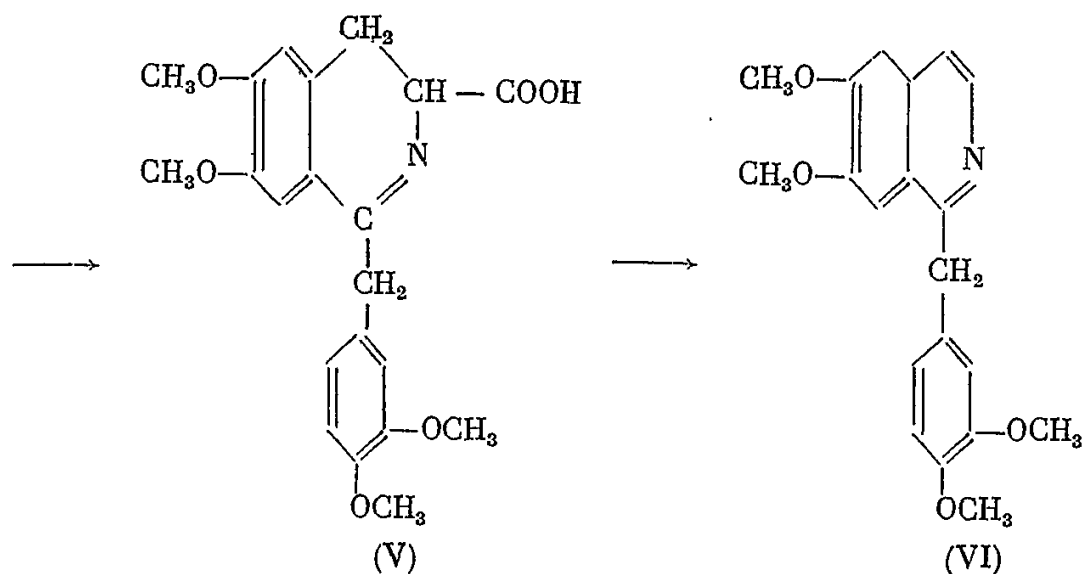


Выбор между этими двумя формулами пока еще не сделан.

Синтез папаверина. Строение папаверина, которое выше было выведено на основании рассмотрения продуктов его распада, было подтверждено путем полного синтеза, сделанного Пиктэ и Гамсом в 1910 г. Исходя из вератрола (диметилловый эфир пирокатехина), был получен ацетовератрон, из которого получалось соответствующее изонитрозопроизводное, а из него — аминокетон. Последний конденсировался с хлорангидридом гомовератровой кислоты в амид, который при восстановлении дал соответствующий спирт. При действии на последний водоотнимающих веществ происходит двойное отщепление воды, и образуется основание, по всем своим свойствам идентичное с природным папаверином



Новый синтез папаверина [2]. При конденсации метилванилина с глицеровой кислотой легко получается азлактон, который при нагревании со щелочью дает 3, 4-диметоксифенилпировиноградную кислоту (I)



Л и т е р а т у р а

1. C. S c h ö p f. *Experientia*, 15, 201 (1949).
2. H. W h a l. *Bull. Soc. Chim.*, 17, 680 (1950).

2. НАРКОТИН $C_{22}H_{23}O_7N$

Наркотин был выделен Робикэ в 1817 г. из опия. Так как этот алкалоид находится в опиуме в свободном виде, то он легко может быть извлечен при помощи органических растворителей. Содержание его в опиуме колеблется от 0,75 до 9%.

Физические свойства

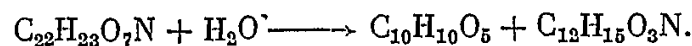
Наркотин нерастворим в воде, легко растворим в спирте и эфире, в бензоле и хлороформе. Кристаллизуется в призмах, темп. пл. 176° , $[\alpha]_D = -207^\circ$; растворы солей вращают вправо. Наркотин легко рацемизируется; его рацемическая форма получила особое название гнескопина.

Природный наркотин, позже названный *l*- α -наркотин, при действии на него КОН в метиловом спирте частично переходит в изомер с более слабым вращением, *l*- β -наркотин; при этом происходит рацемизация у одного из асимметрических центров.

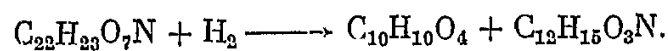
Химические свойства и строение

Наркотин содержит три метоксильные группы и одну метильную группу у азота. В щелочах наркотин на холоду не растворяется; при нагревании с ними он дает металлические соли (наркотаты), образующиеся с присоединением одной молекулы воды. Эти соли легко распадаются уже от действия горячей воды, давая обратно наркотин; он ведет себя, следовательно, как лактон.

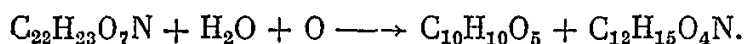
При нагревании с $Ba(OH)_2$ наркотин распадается на опиановую кислоту и гидрокотарнин по уравнению



При действии восстановителей также происходит распад, причем получается тот же гидрокотарнин, но вместо опиановой кислоты — вещество, называемое мекопином



При гидролизе в присутствии окислителей происходит аналогичный распад, но вместо гидрокотарнина получается котарнин



Таким образом, мы видим, что молекула наркотина состоит из двух половин: одна из них — азотсодержащая — находится в котарнине и гидрокотарнине, а вторая — безазотистая — в опиановой кислоте и в меконине.

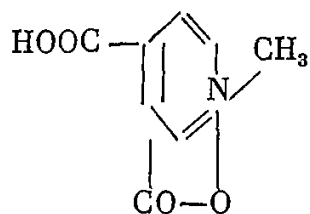
Строение продуктов распада наркотина. Для выяснения строения наркотина рассмотрим структуру продуктов его распада.

Котарнин лучше всего получается при действии на наркотин азотной кислоты и имеет состав $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N}$; его соли содержат на одну молекулу воды меньше, чем свободное основание, и имеют состав $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}_3\text{N} \cdot \text{HX}$.

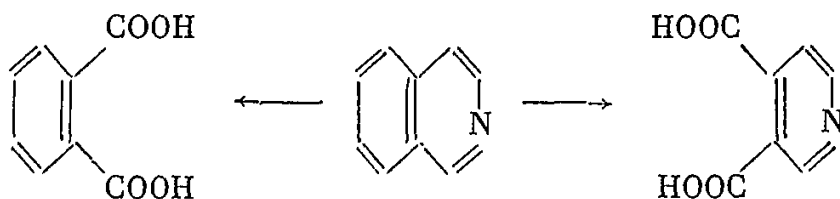
Котарнин кристаллизуется из бензола в иглах, темп. пл. $122-123^\circ$. Он почти нерастворим в воде и в щелочах. Легко растворяется в спирте и эфире. Он является слабым вторичным основанием, содержащим альдегидную группу (дает оксим).

В котарнине имеется одна метоксильная группа; при восстановлении он переходит в гидрокотарнин.

При окислении котарнина образуется так называемая апофилленовая кислота (получившая свое название вследствие сходства формы ее кристалла с минералом апофиллитом). Апофилленовая кислота есть метилбетаин цинхомероновой кислоты

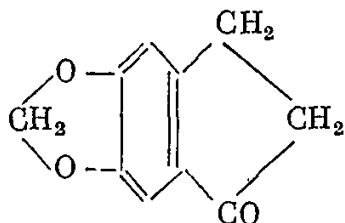


Кроме того, при окислении котарнина образуется также так называемая котарновая кислота, являющаяся производным фталевой кислоты. Образование этих двух кислот показывает, что окисление котарнина протекает аналогично окислению изохинолина, который дает при этом цинхомероновую и фталевую кислоты



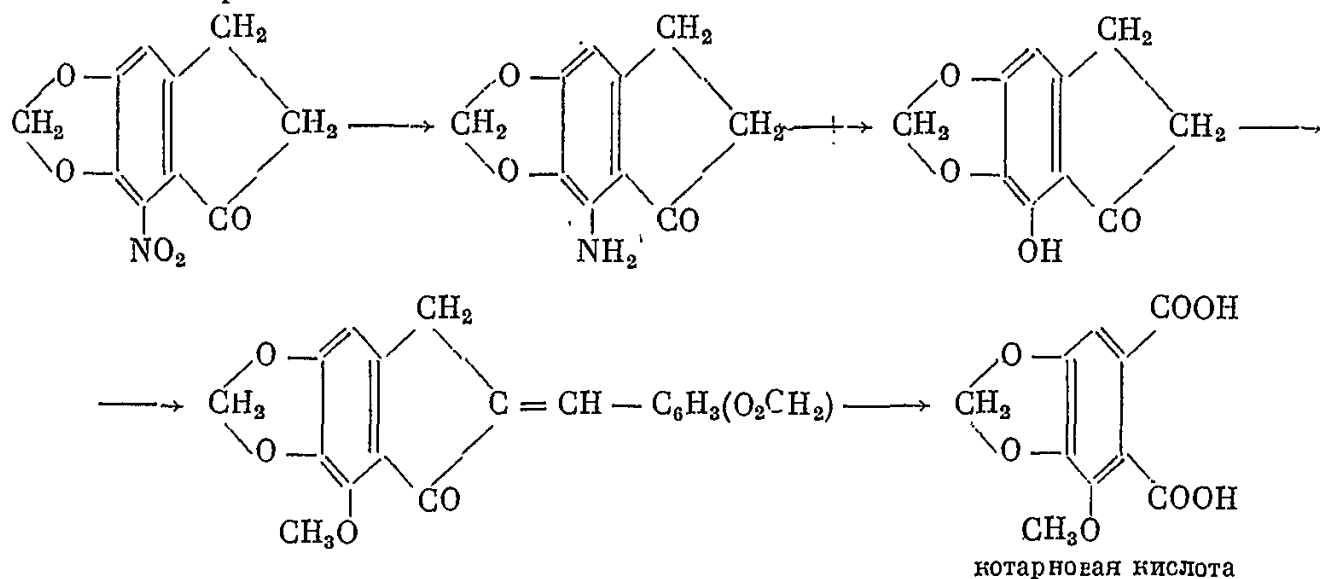
Эти результаты показывают, что котарнин содержит изохинолиновое кольцо.

Строение котарновой кислоты было доказано путем синтеза, причем исходным продуктом был метилendioксигидриндон



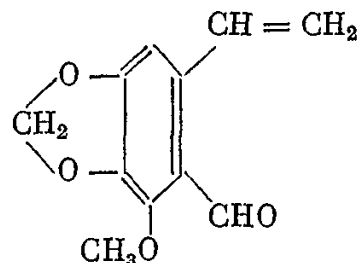
Это вещество нитровалось, нитропродукт переводился в соответствующий амин, последний диазотировался и превращался в фенол, который

метилировался. При окислении пиперонилиденового производного получалась котарновая кислота

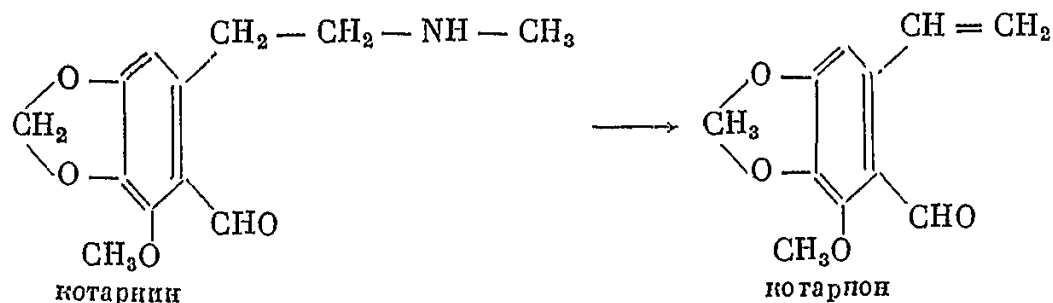


Та же самая котарновая кислота была получена и из продукта гофманского распада котарнина. Иодметилат метилкотарнина распадается при действии щелочей с отщеплением триметиламина и образованием безазотистого вещества, названного котарноном и обладающего свойствами альдегида. При окислении котарнона легко получается котарновая кислота. Из образования последней легко вывести строение котарнона: одна из карбоксильных групп образовалась за счет окисления альдегидной группы, а вторая — путем окисления ненасыщенной группы $-\text{CH}=\text{CH}_2$.

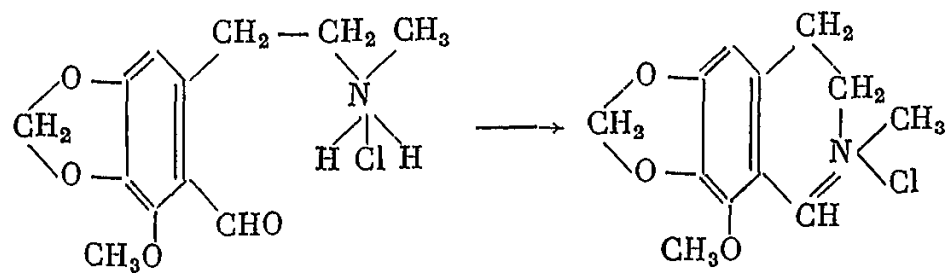
Мы получаем, таким образом, для котарнона следующую формулу:



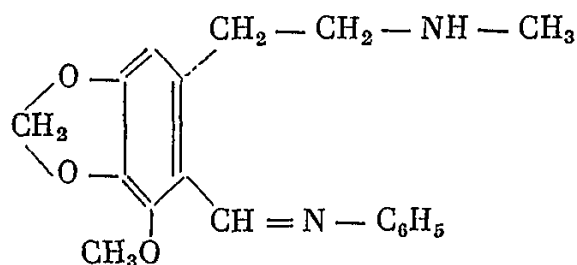
Так как котарнон получается из иодметилата метилкотарнина в 1-й фазе гофманского распада, то отсюда следует, что котарнин есть вторичное основание с открытой цепью



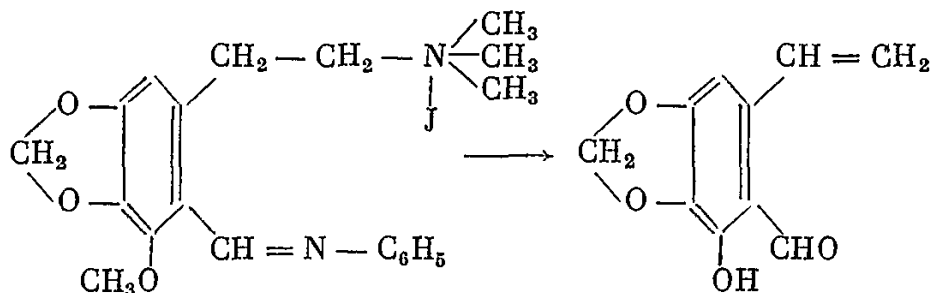
При образовании солей эта аминокальдегидная форма переходит в производное дигидроизохинолина



Весьма интересно протекает гофманский распад с анилом котарнина, получающимся при действии анилина на котарнин



При этом совершенно неожиданно происходит омыление метоксильной группы с образованием вещества фенольного характера — норкотарнона

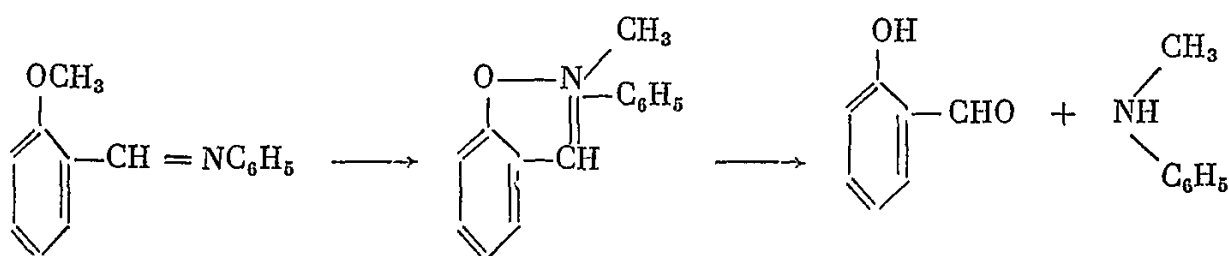


Анилиновый остаток при этом отщепляется в виде монометиланилина.

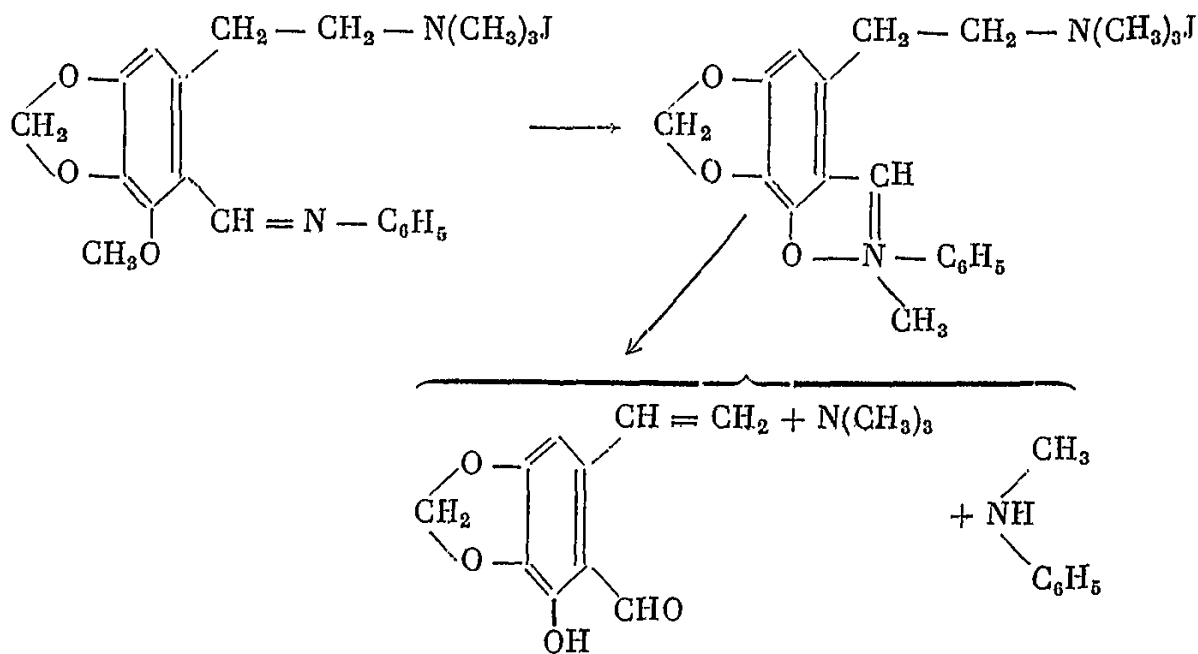
Для выяснения этого вопроса Фрейнд исследовал поведение анилов трех изомерных метоксибензальдегидов при нагревании со щелочью в условиях приведенного выше гофманского распада котарнинанила.

При этом оказалось, что анил ортометоксибензальдегида точно так же претерпевает омыление метоксильной группы, тогда как производные пара- и мета-альдегида ведут себя совершенно нормально.

Реакция протекает по следующей схеме:



или в случае котарнинанила



Аналогия в поведении котарнина и о-метоксибензальдегида показывает, что первый нужно рассматривать как замещенный о-метоксибензальдегид, т. е. что он должен иметь именно то строение, которое ему приписывалось выше.

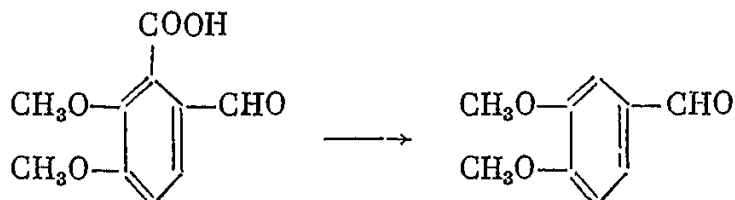
Строение безазотистых продуктов распада наркотина

Опиановая кислота $C_{10}H_{10}O_5$. Опиановая кислота кристаллизуется в виде призм, темп. пл. 150° . Трудно растворима в холодной воде, легко растворима в спирте и эфире.

Содержит две метоксильные группы и является альдегидокислотой.

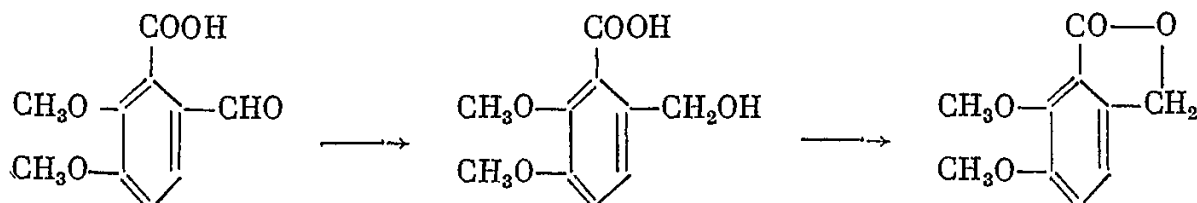
Доказательством наличия в молекуле опиановой кислоты альдегидной группы может служить изученная В. М. Родионовым реакция кислоты с водой при нагревании под давлением. При этом отщепляется CO_2 и происходит частичное деметилирование с образованием изованилина.

При перегонке с натронной известью опиановая кислота дает метилванилин, что определяет положение альдегидной группы по отношению к метоксильным

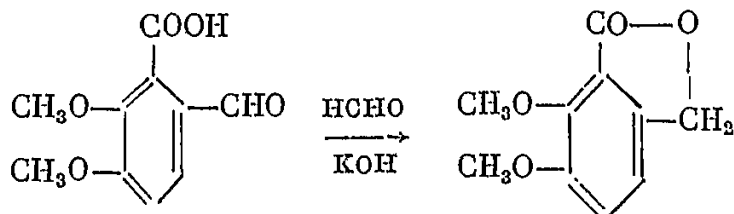


При окислении получается гемипиновая кислота.

При восстановлении амальгамой натрия или цинком в H_2SO_4 получается меконин



Лучшим методом получения меконина из опиановой кислоты является способ В. М. Родионова. При действии водного раствора едкого кали на равномолекулярную смесь опиановой кислоты и формальдегида получается меконин

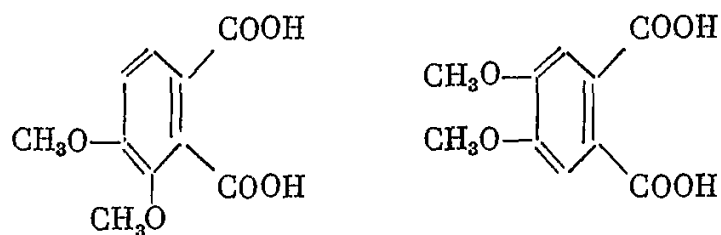


Он получается также электролизом калиевой соли гемипиновой кислоты.

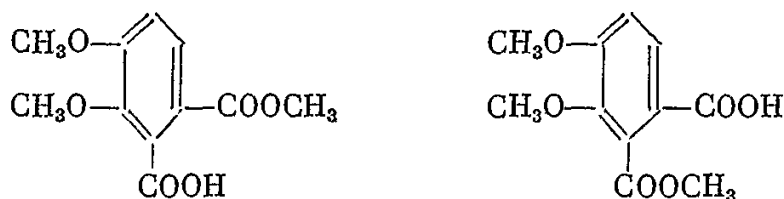
Гемипиновая кислота. Гемипиновая кислота кристаллизуется в призмах, содержит от $1\frac{1}{2}$ до $2\frac{1}{2}$ моля кристаллизационной воды, темп. пл. 180° , с образованием ангидрида. Легко возгоняется; трудно растворима в воде, легко в спирте. Содержит две метоксильные группы; легко дает ангидрид и имид (особенно характерным является этилимид (темп. пл. 93°), часто применяемый для ее идентификации и отличия от метегемипиновой кислоты, этиламид которой плавится при 233°). Эти реакции показывают, что гемипиновая кислота есть производное фталевой кислоты.

Так как гемипиновая кислота образуется при окислении опиановой кислоты, для которой доказано, что CH_3O -группы стоят рядом, то и в гемипиновой кислоте они должны занимать такое же положение.

Поэтому для нее возможны только две формулы



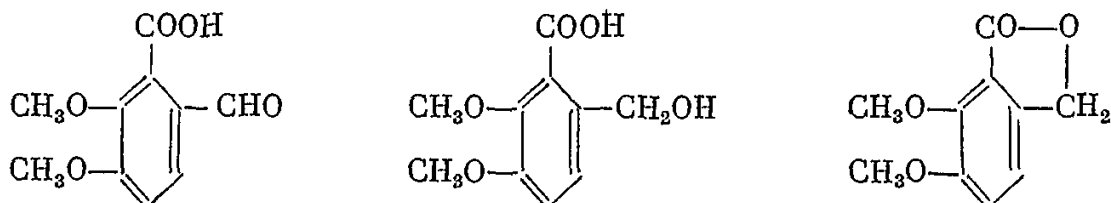
Выбор между ними мог быть сделан на том основании, что гемипиновая кислота дает два изомерных моноэфира. Один получается при окислении эфира опиановой кислоты, а второй при прямой этерификации гемипиновой кислоты. Легко видеть, что только первая формула может дать два изомерных эфира, тогда как по второй формуле оба они должны быть идентичны



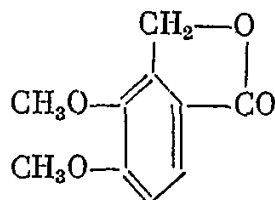
Меконин $C_{10}H_{10}O_4$. Меконин находится в небольшом количестве (0,05—0,08 %) в опиум, а также в корнях *Hydrastis*.

Кристаллизуется в призмах и возгоняется без разложения; темп. пл. 102° . Легко растворим в органических растворителях, мало растворим в воде.

При действии щелочей дает соли мекониновой кислоты $C_{10}H_{12}O_5$, которая в свободном виде неустойчива и тотчас же переходит в меконин. По всем этим свойствам меконин является лактоном спиртокислоты, соответствующей опиановой кислоте

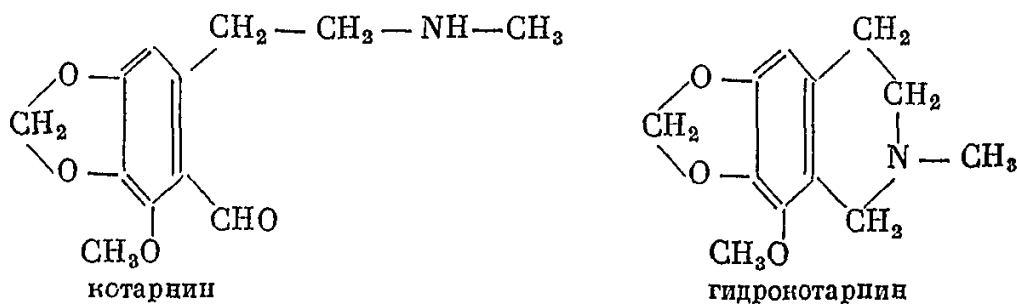


Кроме меконина известен еще так называемый *изомерный псевдомеконин*

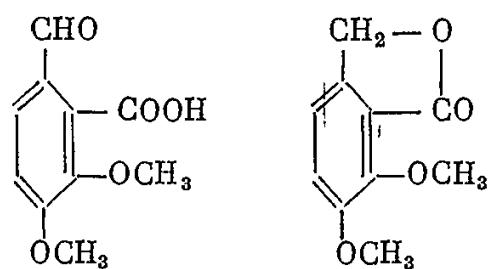


который получается при восстановлении гемипинового ангидрида.

Строение наркотина. Таким образом, строение продуктов распада наркотина является доказанным: котарнин и гидрокотарнин имеют строение

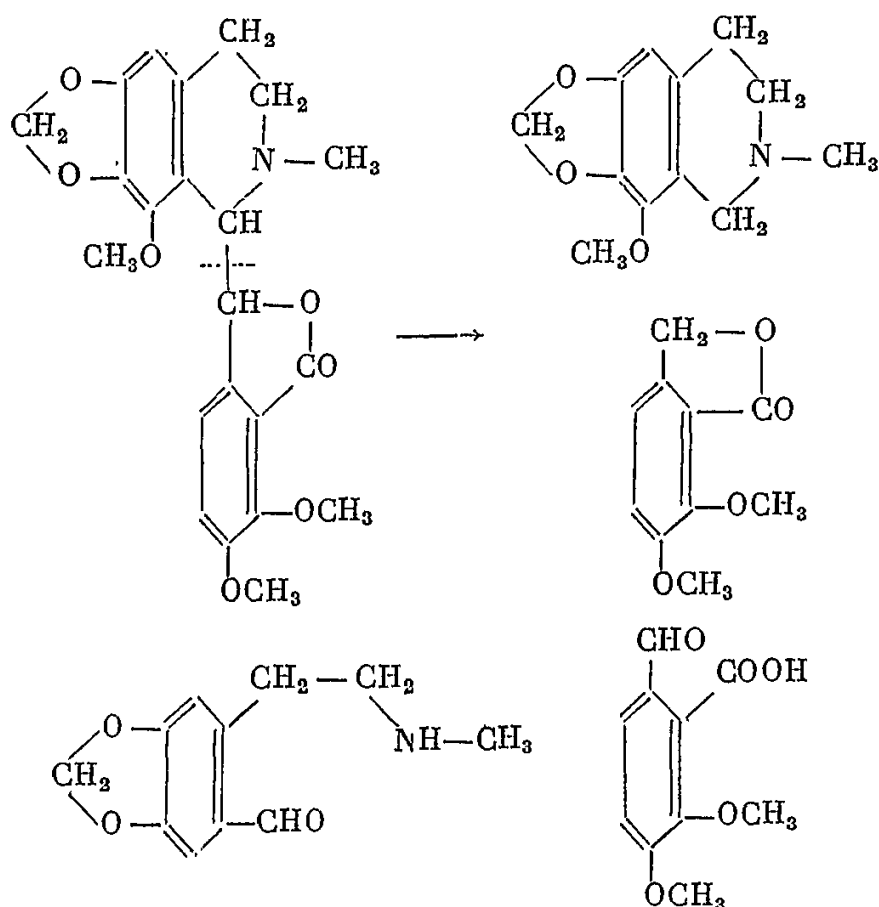


а опиановой кислоте и меконину соответствуют формулы



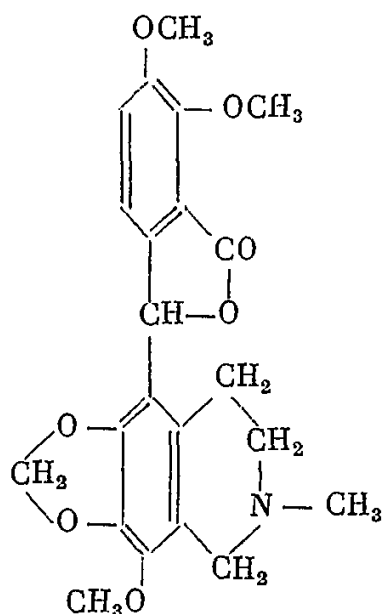
Для установления формулы самого наркотина остается, таким образом, соединить между собой эти два вещества. Из семи кислородных атомов, имеющих в наркотине, три заняты в виде метоксильных групп, два участвуют в образовании метилендиокси-группы, а остающиеся два образуют лактонную группировку. Таким образом, связь между обоими остатками не может быть реализована через посредство кислорода. Азот тоже не может служить для такой связи, и единственно возможной остается связь через посредство углеродных атомов.

В котарнине и опиановой кислоте имеются подвижные, активные альдегидные группы, отсутствующие в исходном основании. Весьма вероятно поэтому, что при распаде молекулы эти активные группы образовались как раз на месте разрыва. Это приводит нас к следующей формуле наркотина, вполне объясняющей его распад на гидрокотарнин и меконин, или на котарнин и опиановую кислоту

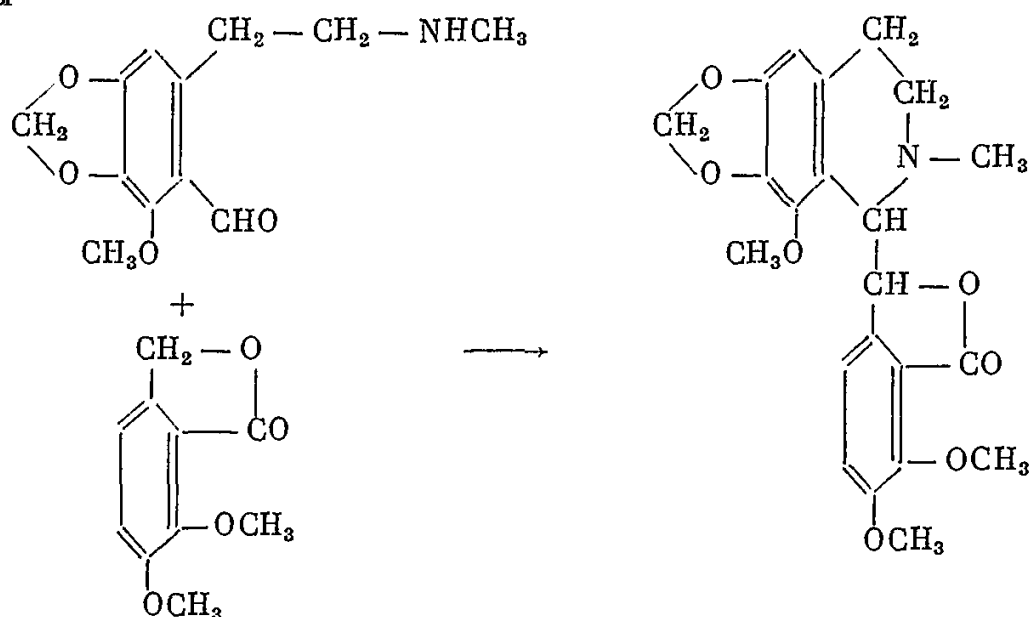


Синтез наркотина. Выше мы видели, что при гидролизе наркотин распадается на котарпин и меконин.

Обратное соединение этих двух веществ с целью синтеза наркотина долгое время не удавалось. Столь же мало успеха имели попытки синтеза наркотина из других продуктов распада, например из гидрокотарнина и опиановой кислоты, так как при этом образовывался так называемый изонаркотин, имеющий строение

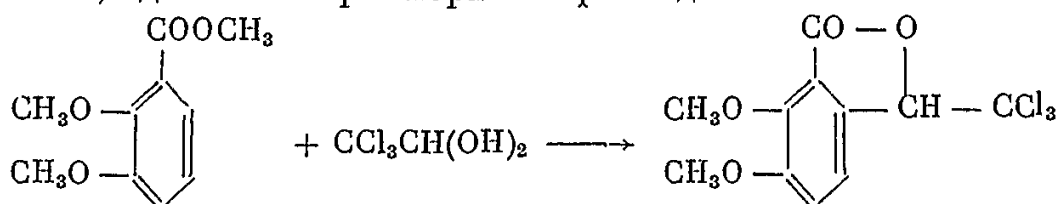


Перкин и Робинсон показали, что при нагревании меконина и котарнина в растворе метилового спирта или при долгом стоянии на холоду происходит образование рацемического наркотина, который может быть расщеплен на оптически активные формы при помощи бромкамфорсульфокислоты

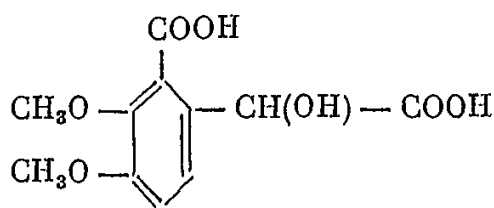


Таким образом, полный синтез наркотина сводится к синтезу его продуктов распада — котарнина и меконина, которые мы теперь и рассмотрим.

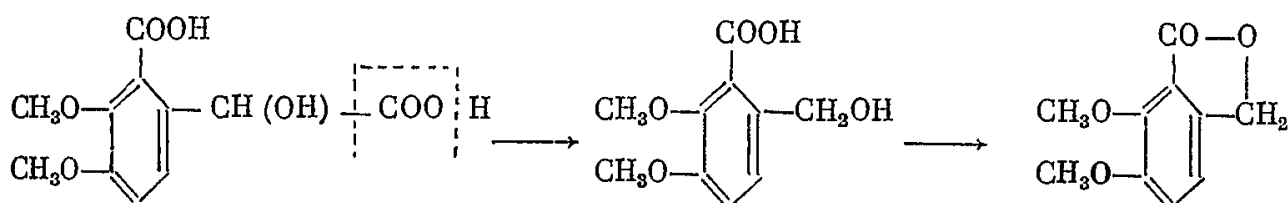
Синтез продуктов распада наркотина. Синтез меконина был осуществлен Фритчем следующим путем: конденсируя эфир 2,3-диметоксибензойной кислоты с хлоралем при помощи концентрированной H_2SO_4 , он получил 5,6-диметокситрихлорметилфталид



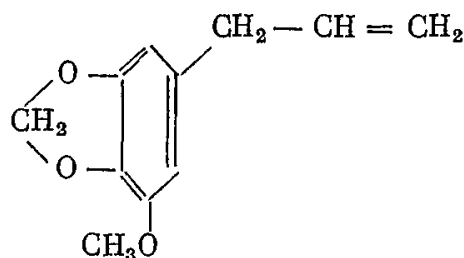
Это вещество дает при омылении щелочью 2-карбокси-3,4-диметоксиминдальную кислоту



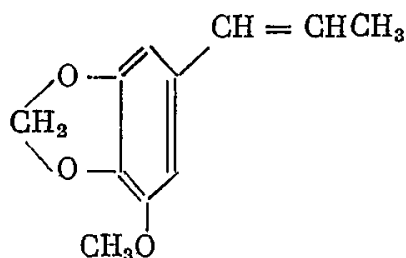
При нагревании последняя отщепляет CO_2 и переходит в меконин



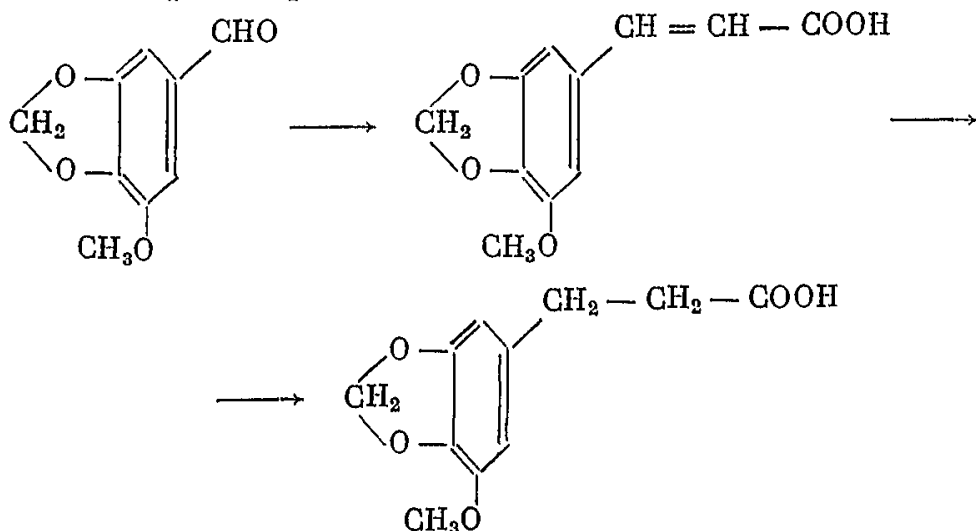
Синтез котарнина. Исходным продуктом является миристицин



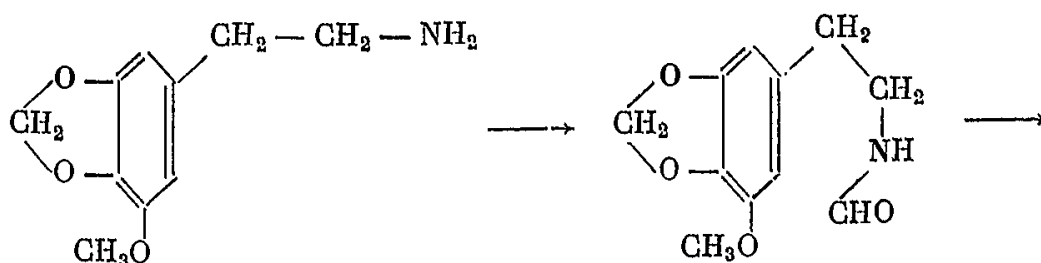
находящийся в некоторых эфирных маслах. При действии щелочей он переходит в изомиристицин

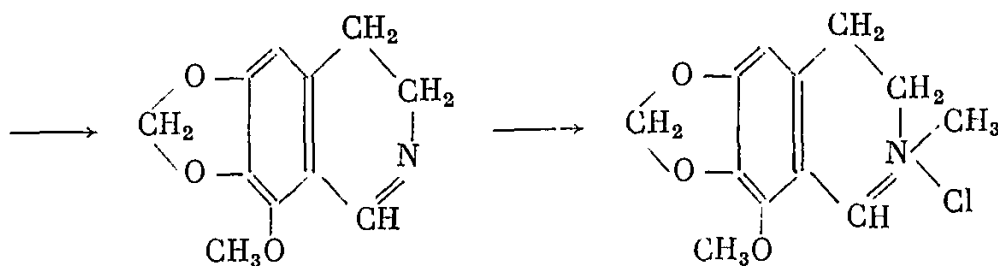


При окислении последнего получается соответствующий альдегид, из которого по реакции Перкина, с последующим восстановлением, получается соответствующая фенилпропионовая кислота



Кислота переводится в амид, а последний действием NaBrO в амин, формильное производное которого дает при нагревании с PCl_5 соответствующее изохинолиновое производное — норкотарнин. Хлорметилат последнего идентичен с котарнинхлоридом





3. ГНОСКОПИН $C_{22}H_{23}O_7N$ (РАЦЕМИЧЕСКИЙ НАРКОТИН)

Гноскопин был найден Г. и Х. Смит в опи. Вероятно, он образуется только в процессе переработки опи путем рацемизации наркотина.

Физические свойства

Гноскопин кристаллизуется из спирта в иглах, темп. пл. 232—233°. Трудно растворим в спирте и бензоле, легко растворим в хлороформе.

Химические свойства

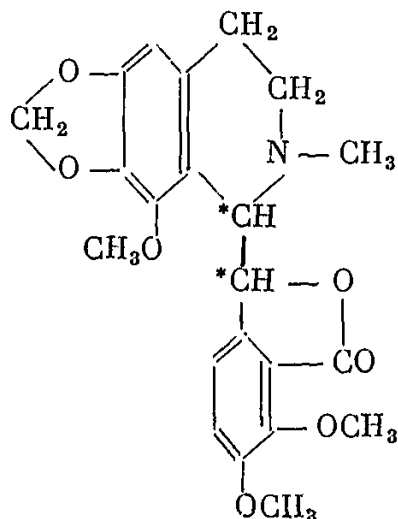
Все реакции распада гноскопина совершенно одинаковы с реакциями наркотина. Так, например, при кипячении с уксусной кислотой он распадается на меконин и котарнин.

Гноскопин является *dl*-формой наркотина; при долгом кипячении последнего со спиртом или при нагревании с разбавленной уксусной кислотой происходит рацемизация последнего с образованием гноскопина.

Из гноскопина можно путем кристаллизации его соли с бромокамфорсульфокислотой получить обратно оба оптически активных наркотина.

Синтез гноскопина из котарнина и меконина был уже упомянут в главе о наркотине.

Наркотин имеет два асимметрических атома углерода*



Поэтому можно ожидать существования двух неактивных форм. Вторая форма была получена синтетическим путем, конденсацией нитромеконина с котарнином и удалением из полученного нитрогноскопина нитрогруппы (через амин и диазосоединение). Получающийся таким образом так называемый β -гноскопин образует бесцветные призмы, темп. пл. 180°. При нагревании с разбавленным спиртом частично изомеризуется в обычный α -гноскопин.

Иодметилат β -гноскопина дает, подобно иодметилатам активного паркотина и α -гноскопина, нарцеин.

4. НАРКОТОЛИН $C_{21}H_{21}O_7N$

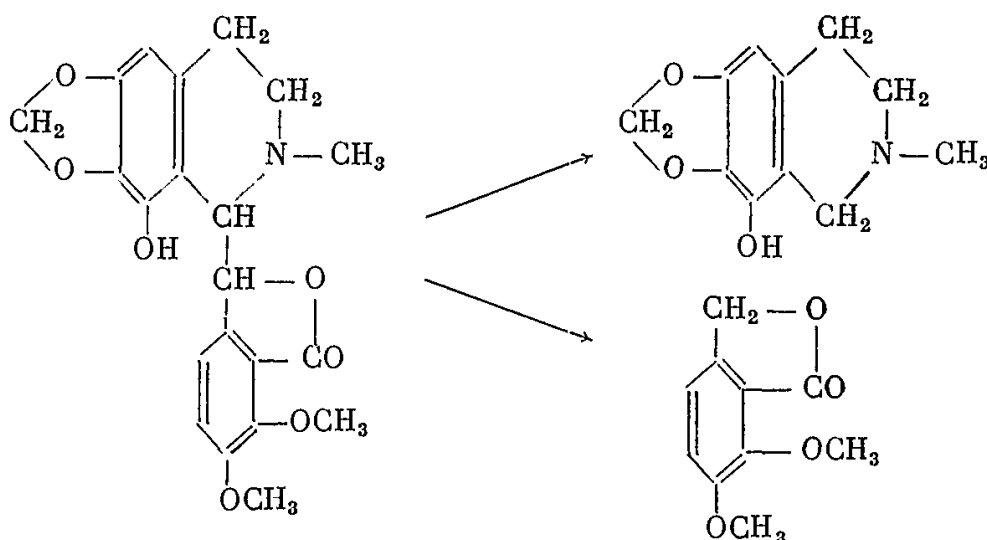
Н а р к о т о л и н был выделен из маковых головок в 1937 г. [1].

Физические свойства

Наркотолин кристаллизуется из разбавленного метилового спирта; темп. пл. 202° (с разлож.), $[\alpha]_D = -189^\circ$ ($CHCl_3$) и $[\alpha]_D = +5,8^\circ$ (0,1 н. HCl). Образует кристаллический тартрат в виде игл с $0,5 H_2O$; темп. пл. 200° (с разлож.).

Химические свойства и строение

Наркотолин является фенольным основанием, дает моноацетильное производное, выделенное в виде хлоргидрата. При действии диазометана наркотолин переходит в наркотин; темп. пл. 173° , $[\alpha]_D = +47,6^\circ$ (0,1 н. HCl). Очевидно, гидроксильная группа в наркотолоне занимает то же самое положение, что и метоксильная в наркотине, у углеродного атома 8, так как при нагревании наркотолина, при $100-105^\circ$, с 20%-ной уксусной кислотой в запаянной трубке получают меконин и о-деметилованный котарнин. Эти данные приводят к следующей формуле для наркотолина:

*Л и т е р а т у р а*

1. W r e d e. Arch. exp. Path. Pharm., 184, 331 (1937).

5. НАРЦЕИН $C_{23}H_{27}O_8N$

Н а р ц е и н был открыт Пельтье в 1832 г. в опии.

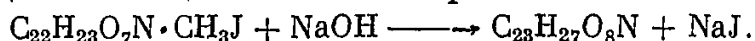
Физические свойства

Нарцеин кристаллизуется из воды или из спирта в призматических иглах, содержащих три молекулы воды; темп. пл. $170-171^\circ$; в безводном состоянии он плавится ниже, а именно при 145° . Мало растворим в холодной воде и в обычных органических растворителях. Очень слабое третичное основание; оптически неактивен.

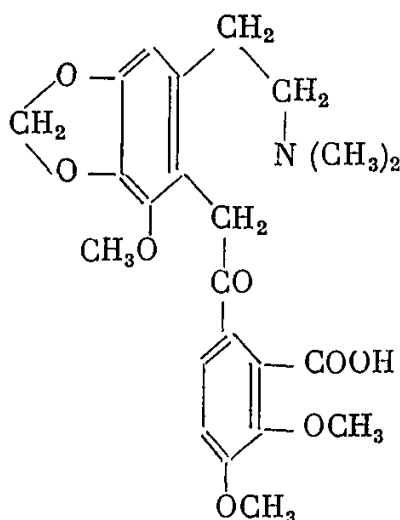
Химические свойства и строение

Нарцеин содержит три метоксильные группы и две метильные группы у азота. Это последнее обстоятельство весьма важно, так как показывает, что азот должен стоять в открытой цепи. Нарцеин растворяется в щелочах; при нагревании со спиртом и кислотами он дает эфиры; в нем, следовательно, имеется свободная карбоксильная группа. Кроме того, нарцеин содержит кето-группу (образование оксима и фенилгидразона) и реакционноспособ-

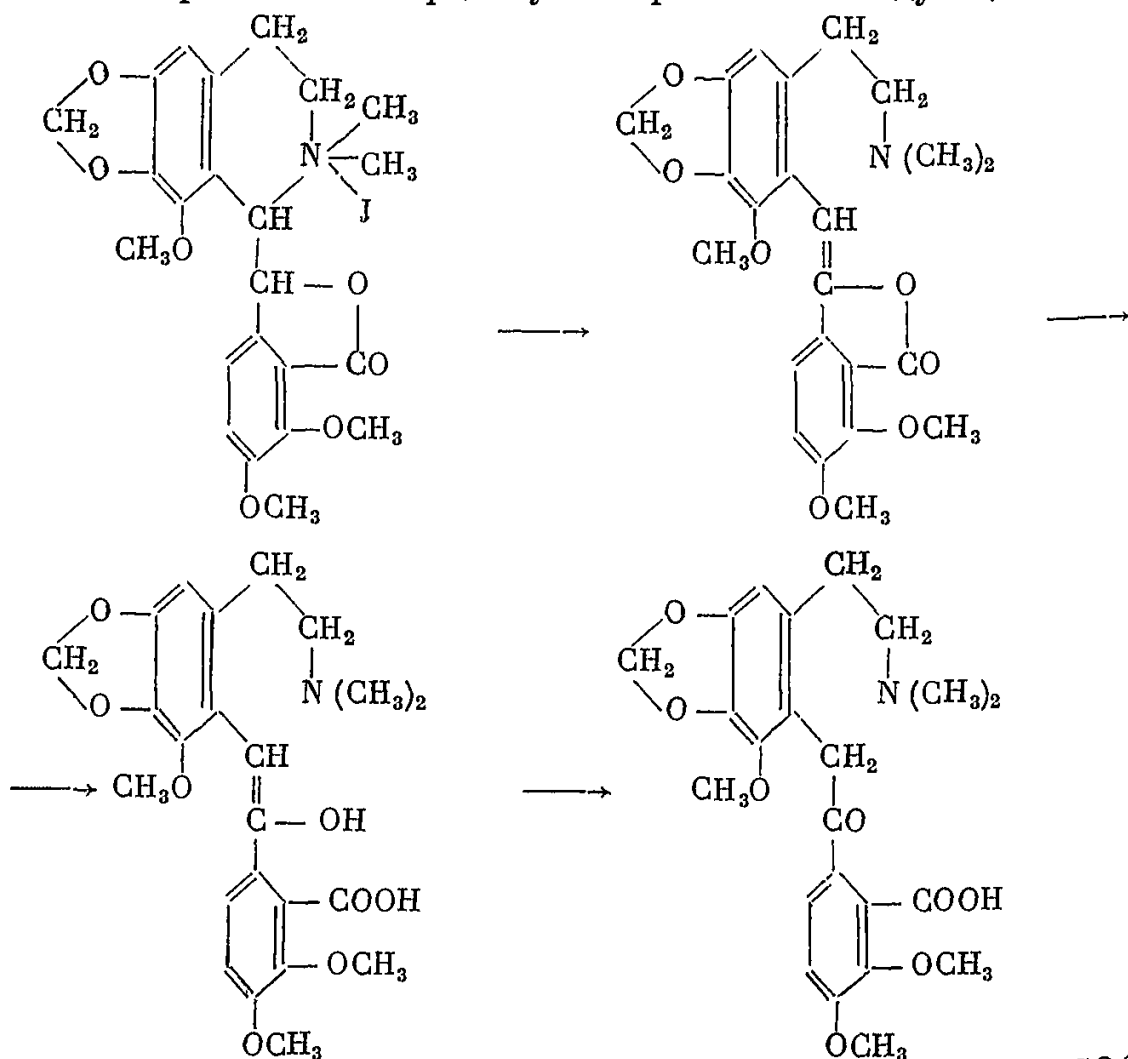
ную $-\text{CH}_2-$ группу (образование изонитрозопроизводного при действии HNO_2). Близкая связь с наркотином видна из того, что иодметилат наркотина при действии щелочей дает нарцеин



Принимая во внимание наличие всех перечисленных выше групп, мы приходим к следующей формуле строения нарцеина:



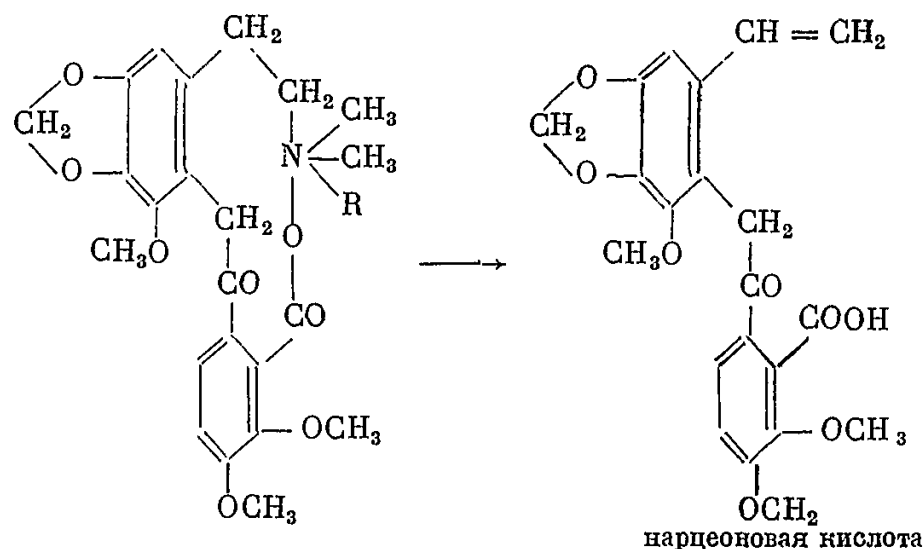
Переход от наркотина к нарцеину изображается следующей схемой:



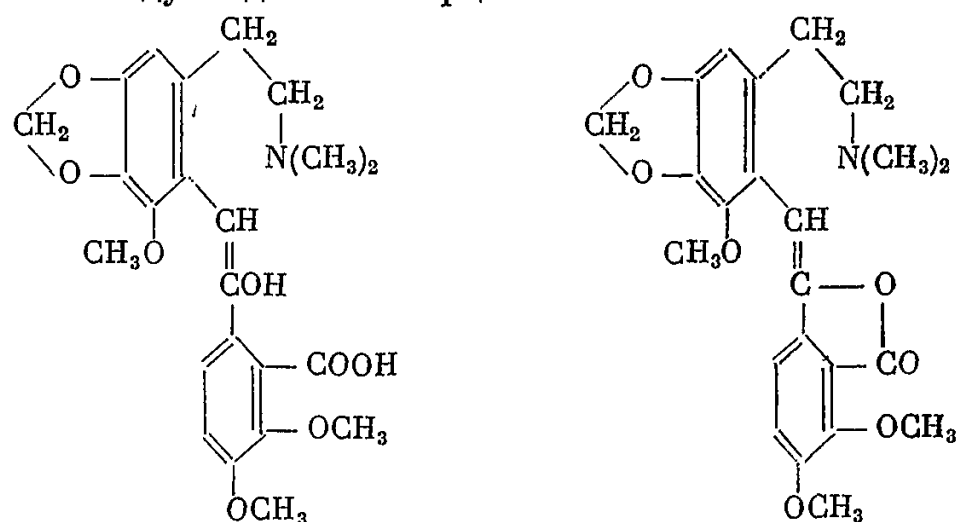
Наличие большого числа реакционноспособных групп: $-\text{COOH}$, $-\text{CO}-$, CH_2 , $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ведет к тому, что нарцеин способен к ряду интересных превращений, из которых мы укажем только наиболее важные.

При алкилировании нарцеина в первую очередь алкилируется карбоксильная группа с образованием эфиров, имеющих бетайновое строение.

При действии щелочей они омыляются с одновременным отщеплением триалкиламина и образованием нарцеиновой кислоты.

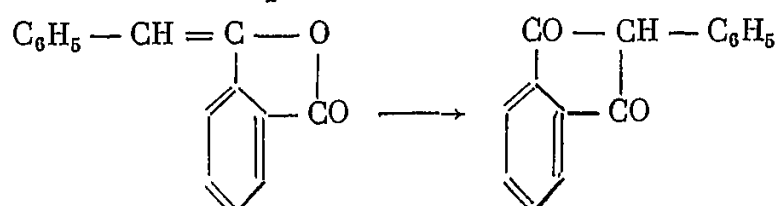


При действии POCl_3 на нарцеин, последний, реагируя в энольной форме, отщепляет воду и дает апонарцеин

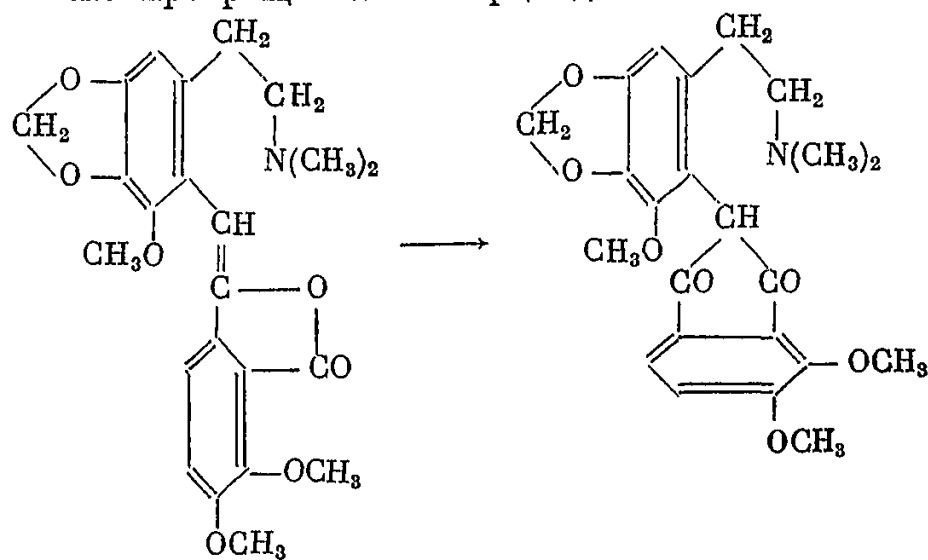


Это последнее вещество можно рассматривать как производное бензилиденфталида.

Подобно тому как бензилиденфталид при действии щелочей переходит в изомерный фенилдикетогидринден

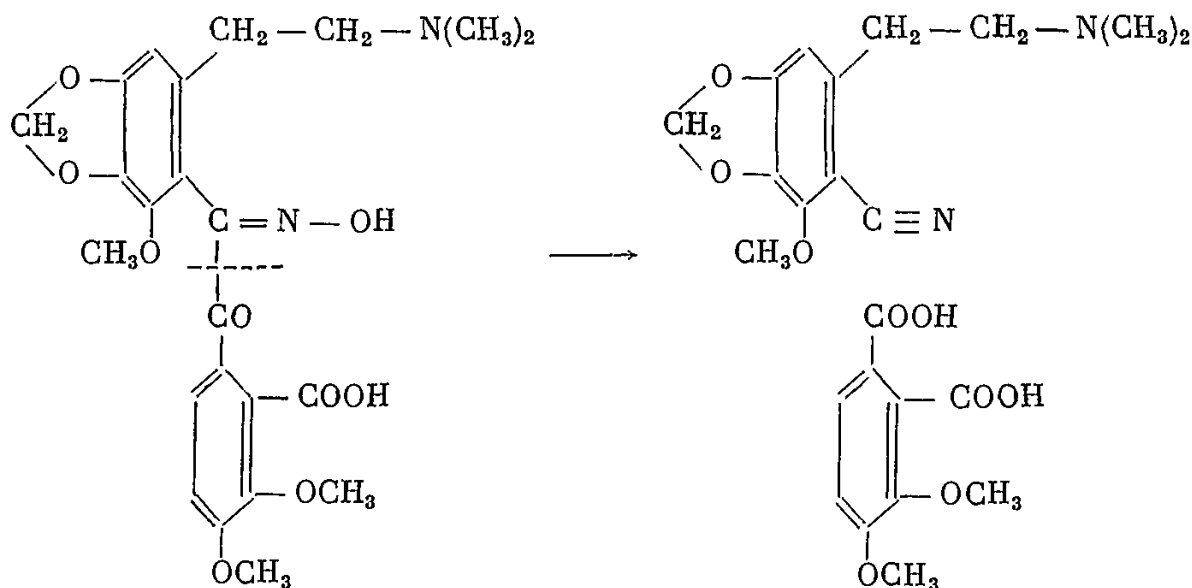


апонарцеин тоже превращается в нарциндонин

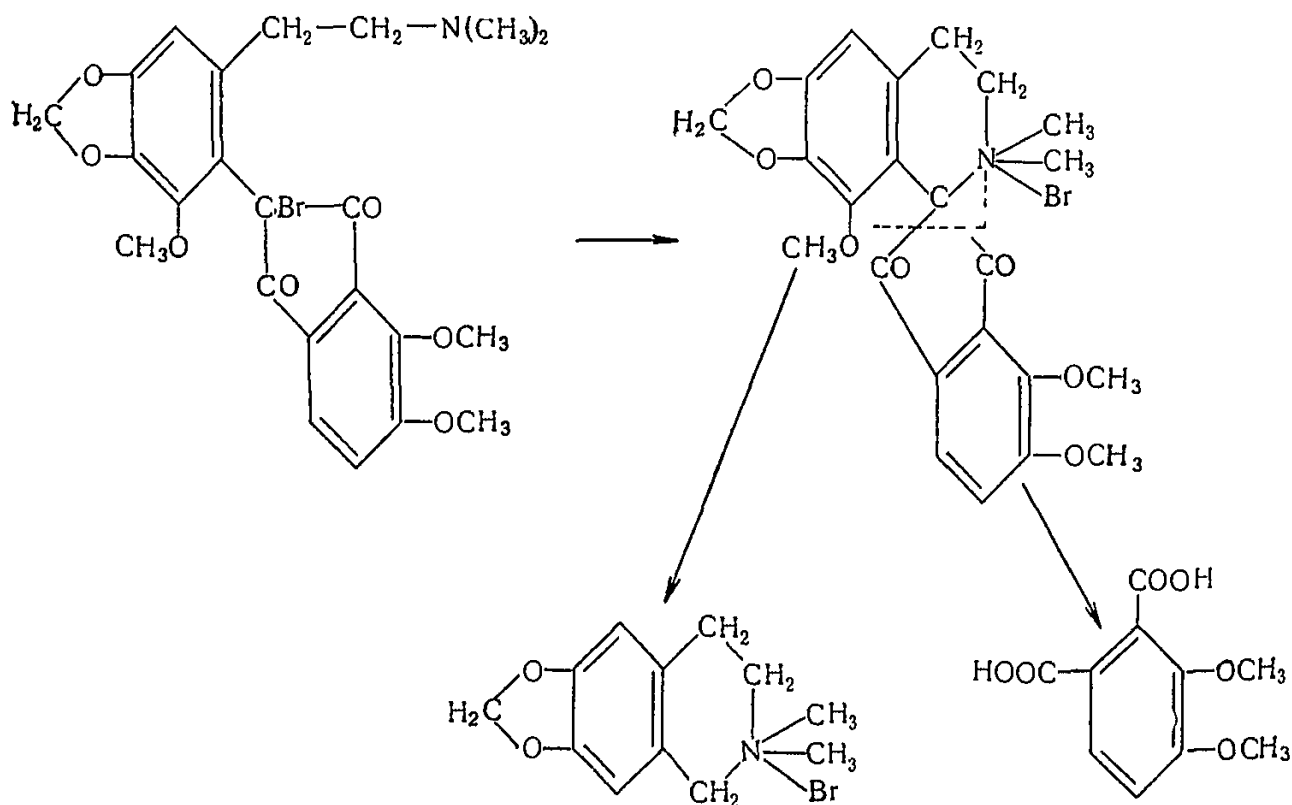


Далее с нарцеем можно провести ряд реакций распада, ведущих к гемеиновой кислоте с отщеплением азотсодержащей части молекулы.

Так, например, изонитрозонарцеин распадается при нагревании до $115 - 120^\circ$ на гемеиновую кислоту и 1-диметиламиноэтил-2-циан-3-метокси-4,5-метилendioксибензол



Далее нарциндонин распадается при действии брома на гемеиновую кислоту и бромметилат гидрокотарнина. При этом сначала образуется бромнарциндонин, который путем интрамолекулярной перегруппировки переходит в циклический бромметилат; последний в свою очередь гидролитически распадается на гемеиновую кислоту и бромметилат гидрокотарнина



6. ГИДРАСТИН $C_{21}H_{21}O_6N$

Г и д р а с т и н получен впервые Дюраном в 1851 г. Однако в чистом виде его выделил Перринс только в 1862 г. Гидрастин находится в корневищах *Hydrastis canadensis* L. (сем. лютиковых — *Ranunculaceae*) частью в свободном, частью в связанном виде. Содержание около 1,5—2%.

Физические свойства

Гидрастин из спирта кристаллизуется в призмах, темп. пл. 132° , $[\alpha]_D = -49,8^\circ$ (в абс. спирте).

Нерастворим в воде, довольно легко растворим в спирте и эфире, легко — в бензоле и хлороформе. Удельное вращение очень сильно изменяется в зависимости от концентрации и природы растворителя.

Химические свойства и строение

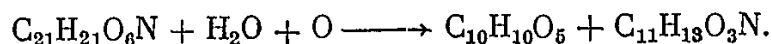
Первое наблюдение, касающееся строения гидрастина, относится к 1884 г. и было сделано Поуэром; за этой работой последовал ряд трудов Фрейнда и Шмидта, приведших к установлению структуры этого алкалоида.

Для познания строения гидрастина весьма важным было установление близости его структуры к наркотину; как мы увидим далее, последний есть метоксилированный гидрастин.

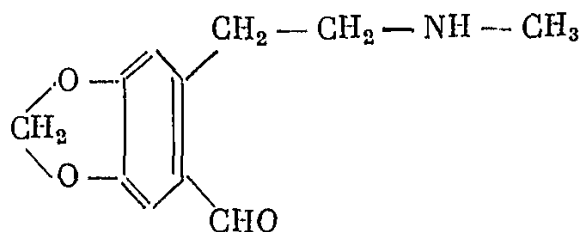
Гидрастин содержит две метоксильные группы и в то же время ни альдегидных, ни кетонных, ни эфирных групп он не содержит.

При его окислении получаются почти те же самые вещества, как и при окислении наркотина. Разбавленная HNO_3 окисляет его в апофиленовую кислоту (метилбетаин цинхомероновой кислоты), а перманганат ведет к образованию гемипиновой кислоты. При нагревании гидрастина (в присутствии мочевины) образуется меконин.

Наиболее ценные данные о строении гидрастина дает его гидролиз; при окислительном гидролизе (при помощи $\text{MnO}_2 + \text{H}_2\text{SO}_4$) гидрастин распадается на опиановую кислоту и новое основание — гидрастинин

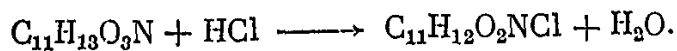


Строение продуктов распада гидрастинина. Гидрастинин по своим свойствам совершенно аналогичен котарнину и отличается от него только отсутствием метоксильной группы

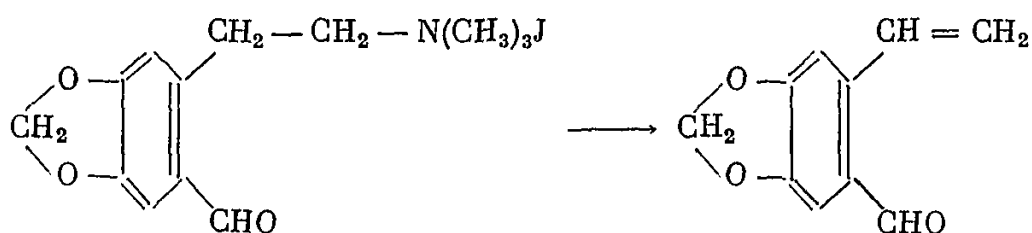


Гидрастинин (который был получен синтетически) кристаллизуется из лигроина в иглах; темп. пл. $116-117^\circ$. Очень легко растворим в органических растворителях, трудно растворим в воде. Оптически неактивен; содержит $>\text{N}-\text{CH}_3$ -группу. Является сильным вторичным основанием и дает ацетильное и бензоильное производные. Присутствие альдегидной группы доказывается образованием оксима.

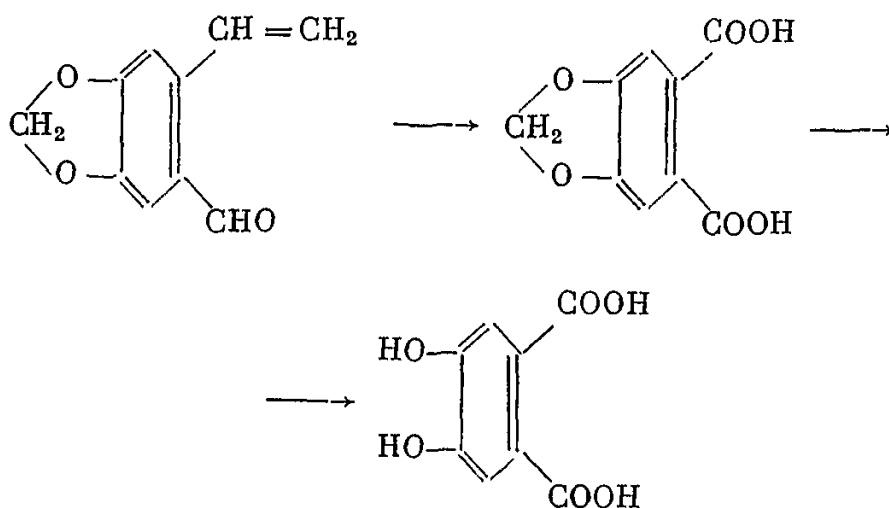
Гидрастинин, подобно котарнину, дает соли с отщеплением одной молекулы воды



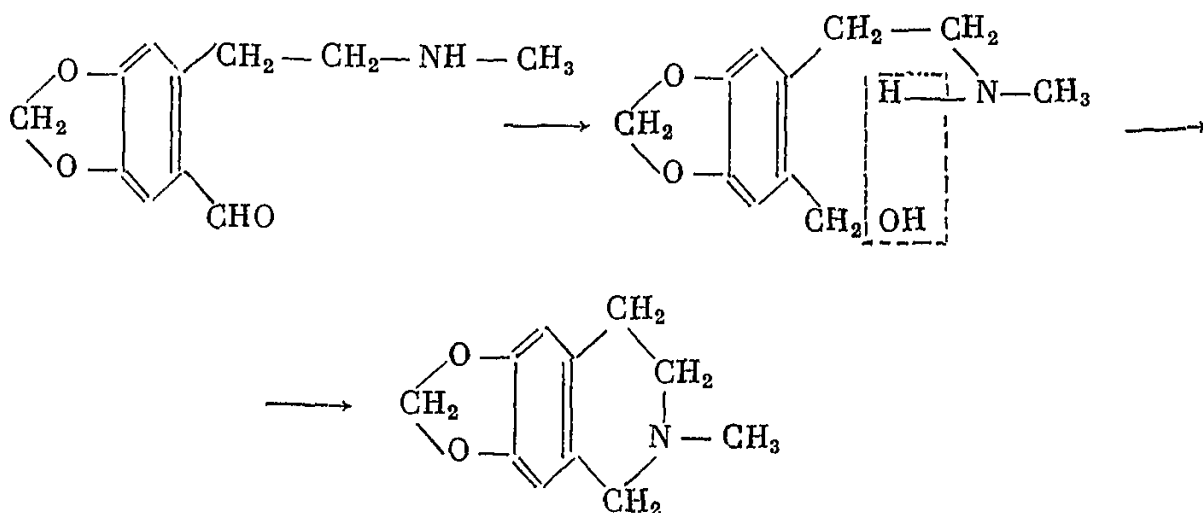
Строение гидрастинина совершенно ясно вытекает из результатов, получаемых при гофманском распаде. При метилировании иодистым метилом получается подметилат метилгидрастинина, который при нагревании со щелочами распадается на триметиламин и безазотистое вещество альдегидного характера $C_{10}H_8O_3$, названное гидрасталем



Строение гидрасталя доказывается тем, что при окислении перманганатом он дает гидрастовую кислоту: последняя при нагревании с HJ дает норметагемипиновую кислоту

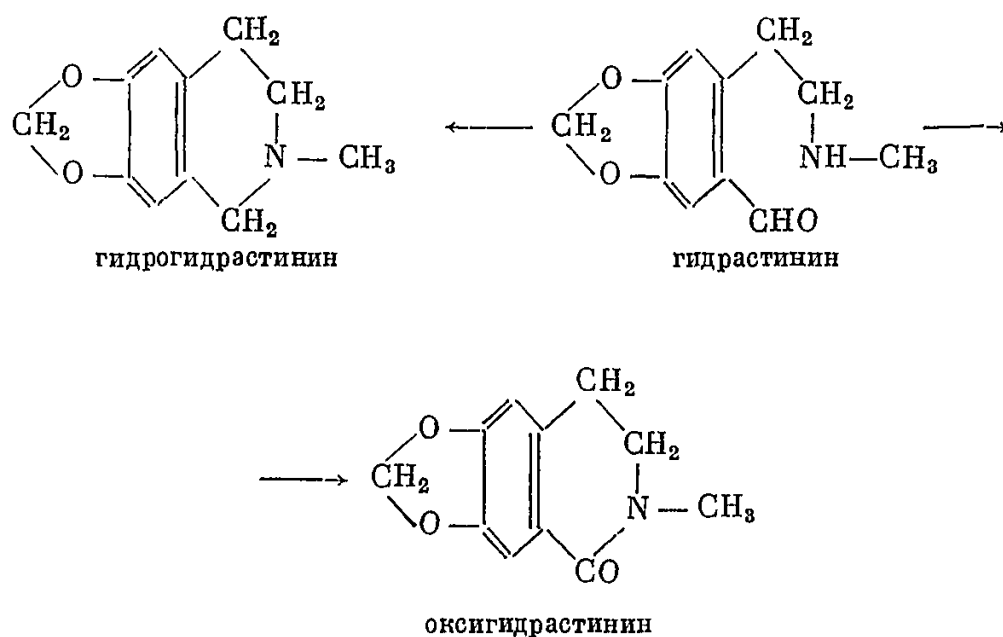


Гидрогидрастинин. При восстановлении гидрастинина получается гидрогидрастинин $C_{11}H_{13}O_2N$, темп. пл. 66° , являющийся третичным основанием; при окислении последнего обратно получается гидрастинин

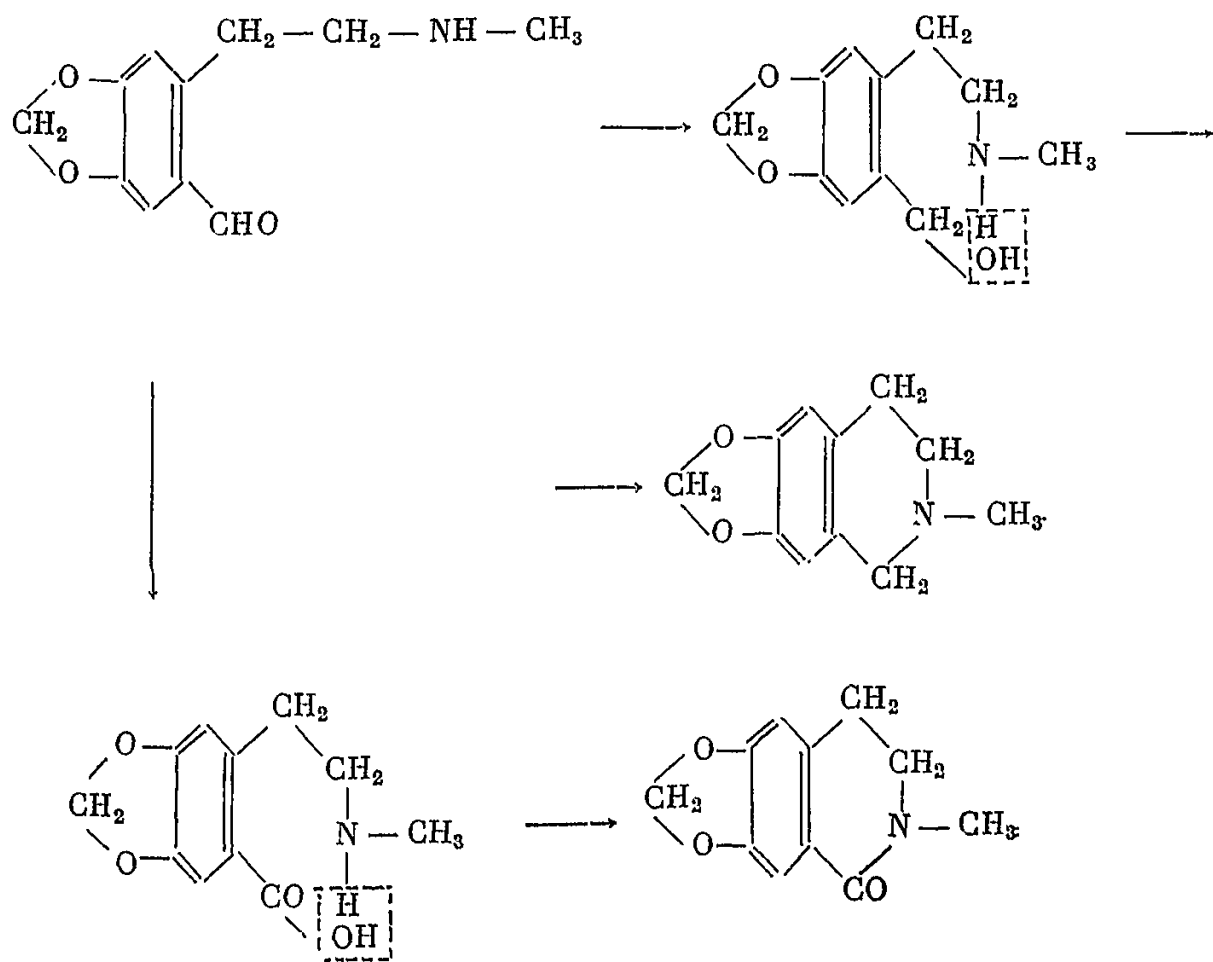


Гидрогидрастинин образуется также из гидрокотарнина отщеплением метоксильной группы, которое может быть достигнуто энергичным восста-

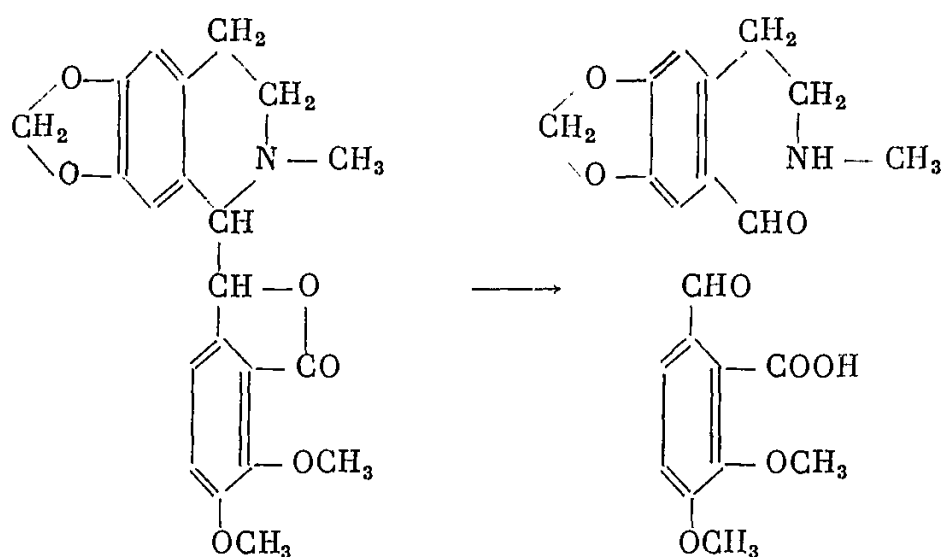
новлением натрием и амиловым спиртом. Эта реакция является важным и интересным переходом от опиного алкалоида наркотина к алкалоиду гидрастинину. С практической стороны она важна, так как дает возможность превратить наркотин, имеющий мало применения, в более ценный гидрастинин. Далее, гидрогидрастинин образуется вместе с оксигидрастинином при нагревании гидрастинина со щелочами



Эта реакция аналогична известному переходу ароматических альдегидов в соответствующую кислоту и спирт (реакция Канницзаро). В нашем случае образование гидро- и оксигидрастинина происходит путем отщепления воды от кислоты и спирта, образующихся из альдегида



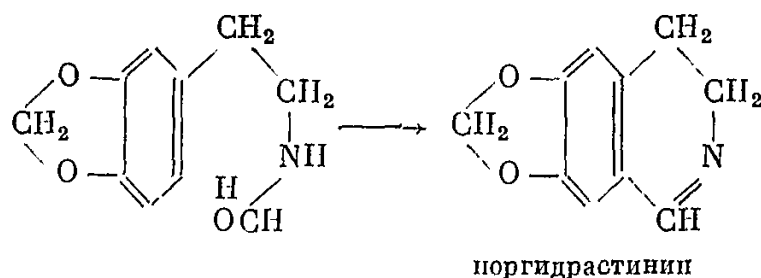
Строение гидрастина. Образование гидрастина из продуктов его распада — меконина и гидрастинина — можно представить себе аналогично образованию наркотина, что приводит нас к следующей формуле:



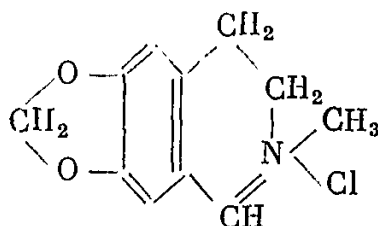
Гидрастинин, таким образом, стоит в близкой связи с наркотинном. Далее мы увидим, что он связан также и с берберинном, из которого он может быть получен. Превращение наркотина и берберина в гидрастинин имеет практическое значение, так как с терапевтической точки зрения гидрастинин является более ценным продуктом. К сожалению, эти методы все же сложные и требуют применения некоторых операций, трудно осуществляемых в производственном масштабе.

Синтезы продуктов распада гидрастина. Подтверждением указанного выше строения гидрастина являются многочисленные и хорошо разработанные синтезы продуктов его распада — гидрастинина и гидрогидрастинина.

Синтез гидрастинина разработан Деккером при помощи реакции Бишлера и Напиральского. Для этого формильное производное гомопиперониламина нагревается с P_2O_5 или PCl_5 , причем происходит циклизация с образованием метилендиоксидгидроизохинолина (норгидрастинина)



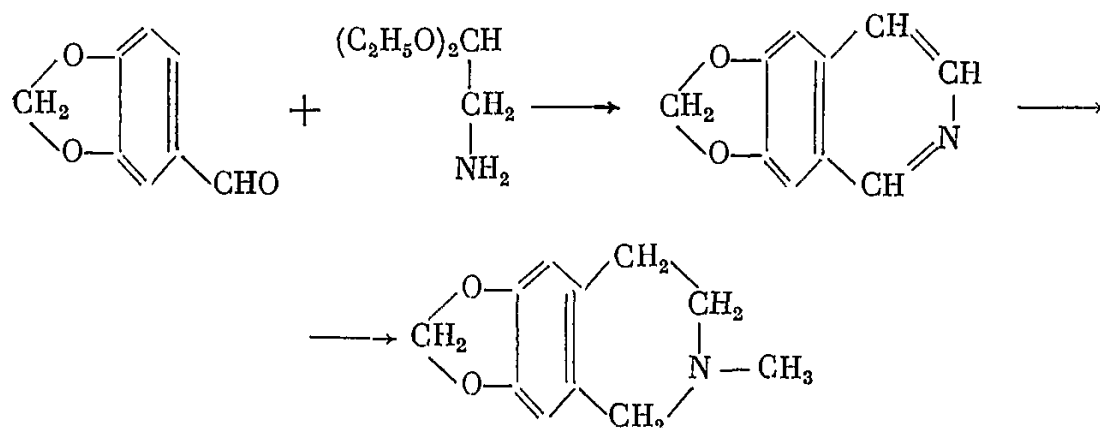
из которого при действии хлористого метила получается хлорид гидрастинина



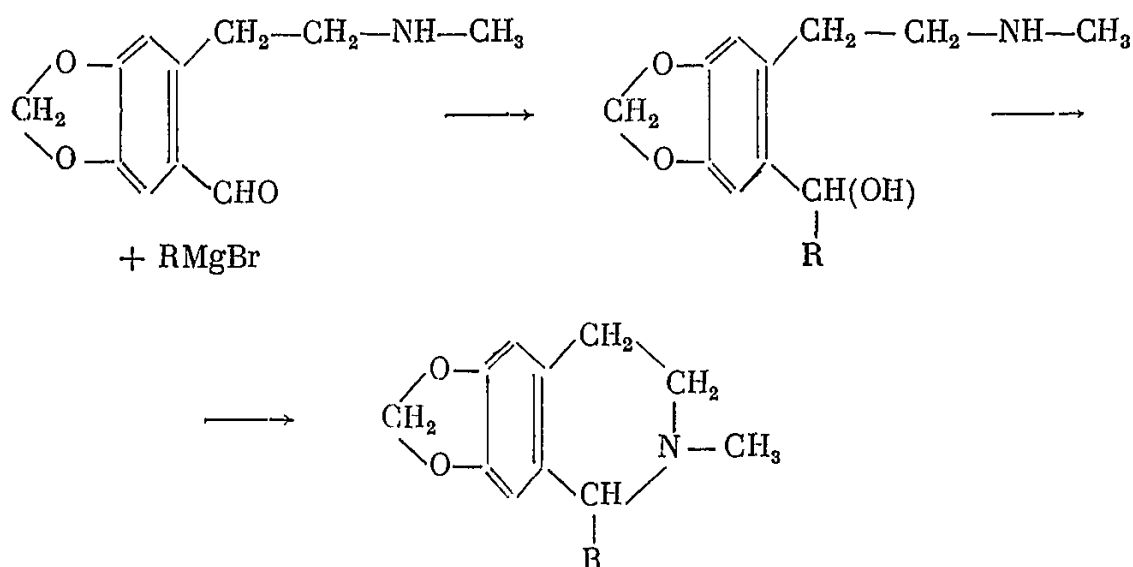
Этот синтез гидрастинина можно обобщить, пользуясь различными ацильными производными гомопиперониламина. Кроме этого синтеза, был описан ряд других методов, принципиально мало отличающихся от него.

Синтез гидрогидрастинина уже давно был сделан Фритчем по следующему методу.

При действии аминаоацетальа на пиперонал образуется метилендиоксиизохинолин; иодметилат последнего дает при восстановлении метилендиокси-N-метилтетрагидроизохинолин, идентичный с гидрогидрастинином



При действии магнийорганических соединений на гидрастинин могут быть получены α -алкилгидрогидрастинины



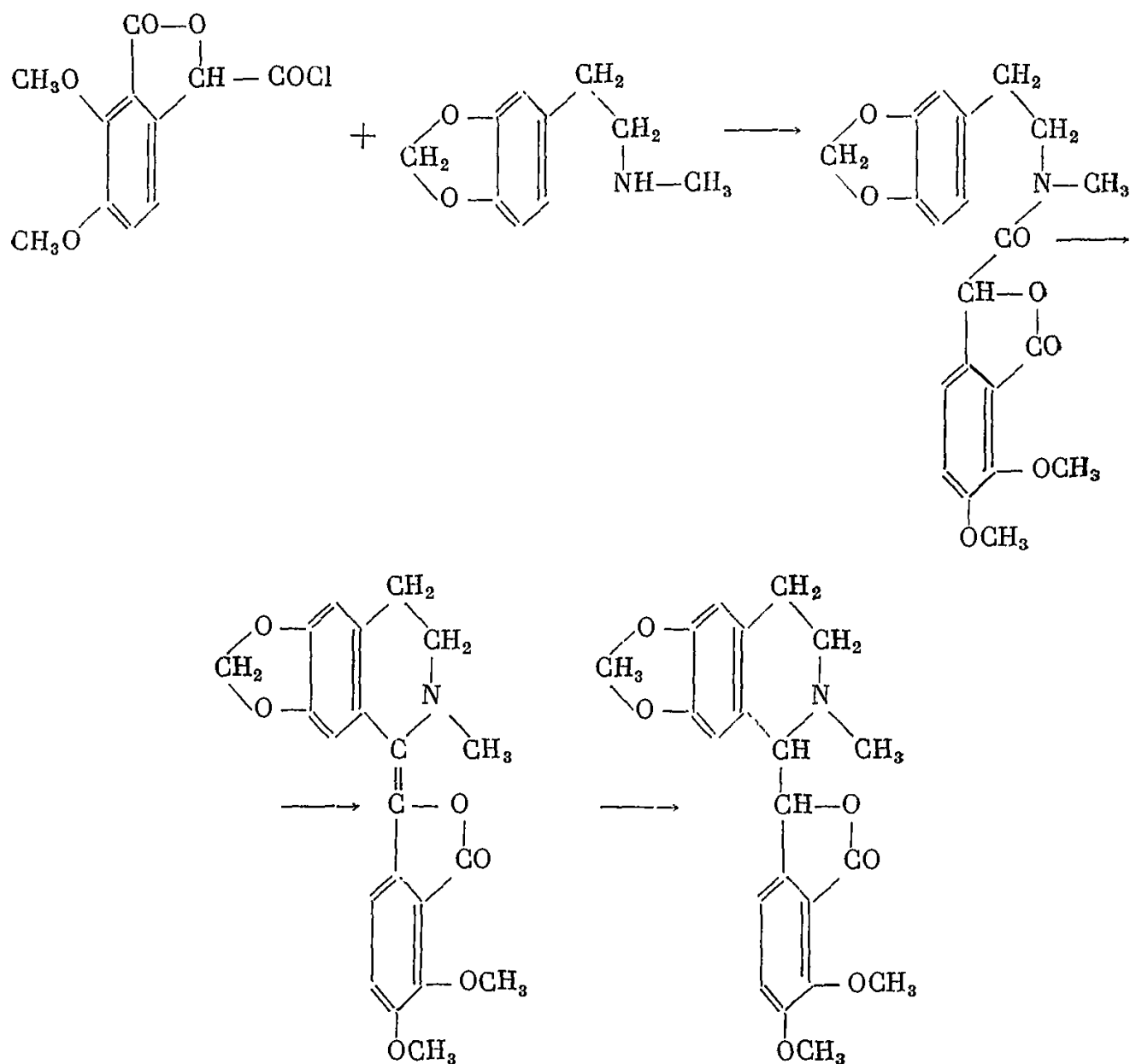
Синтез гидрастина. При конденсации питромеконина и гидрастинина получается смесь нитрогидрастинов, превращающаяся при восстановлении в смесь *a*- и *b*-аминогидрастинов. Удалением аминогруппы получают *dl*-гидрастин *a* темп. пл. 137° и *dl*-гидрастин *b* темп. пл. 150—151°. Природный *l*-гидрастин при кипячении в спиртовом растворе КОН переходит в изомер с более высоким вращением $[\alpha]_D = -163^\circ$; это могло быть обусловлено рацемизацией у одного из асимметрических центров.

Новый гидрастин назван *l*- α -гидрастином, тогда как природный называется *l*- β -гидрастином.

Второй синтез гидрастина был осуществлен новым путем [1, 2]. При конденсации меконин- α -карбоксихлорида и N-метил-2(3,4-метилендиоксифенил)-этиламина был получен N-метил-2(3',4'-метилендиоксифенилэтил)-меконин- α -карбоксиамид, темп. пл. 137°. При дегидрировании последнего происходит одновременно замыкание кольца. Полученный дегидрогидрастин легко восстанавливается над платиновым катализатором, образуя смесь двух изомерных модификаций гидрастина.

Оба они оказались идентичными с *a*- и *b*-гидрастинами, полученными другим путем.

Синтез гидрастина протекает по следующей схеме:



Синтетический *a-dl*-гидрастин удалось разложить на его антиподы с *d*-камфор- π -сульфоновой кислотой. Полученный гидрастин оказался идентичным с природным *l*- β -гидрастином.

Л и т е р а т у р а

1. R. D. Haworth, A. R. Pinder. J. Chem. Soc., 1776 (1950).
2. R. D. Haworth, A. R. Pinder, R. Robinson. Nature, 165, 529 (1950).

[Фармакологические свойства и применение в медицине]

Гидрастин действует возбуждающим образом на центральную нервную систему; рефлекторная деятельность усиливается, а при больших дозах происходят судороги и общий паралич. Он вызывает также сужение сосудов и повышение кровяного давления.

Гидрастинин отличается тем, что почти не парализует сердца. Действие котарнина близко к действию гидрастинина. Оба они имеют особое влияние на сократительную деятельность матки.

Гидрастинин и котарнин (хлоргидрат которого носит название «стиптицина») применяются для уменьшения или прекращения кровотечений — особенно маточных.

7. ЛАУДАНОЗИН $C_{21}H_{27}O_4N$

Лауданозин находится в ничтожном количестве (около 0,0008 %) в опиум, из которого он был выделен Гессе в 1870—1872 гг.

Физические свойства

Лауданозин кристаллизуется из бензола в иглах, темп. пл. 89° $[\alpha]_D = +103^\circ$ (C_2H_5OH).

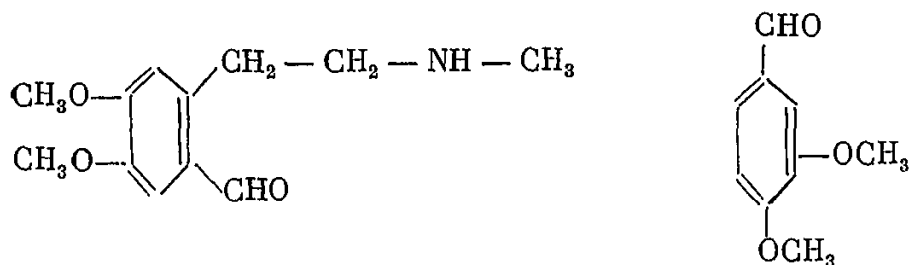
Легко растворим в обычных органических растворителях, нерастворим в воде и щелочах.

Химические свойства и строение

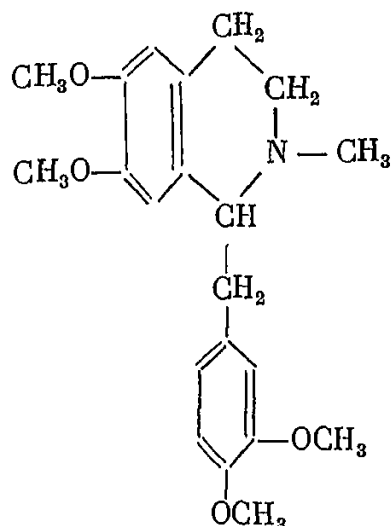
Строение лауданозина. Лауданозин — третичное основание, имеющее N-метильную группу. Все четыре атома кислорода находятся в виде метоксильных групп.

Лауданозин близко связан с папаверином; при восстановлении иод-(или хлор)-метилата папаверина получается рацемический лауданозин (темп. пл. 115°), который при помощи хинной кислоты может быть разложен на правый и левый изомеры, из которых первый идентичен с природным лауданозином.

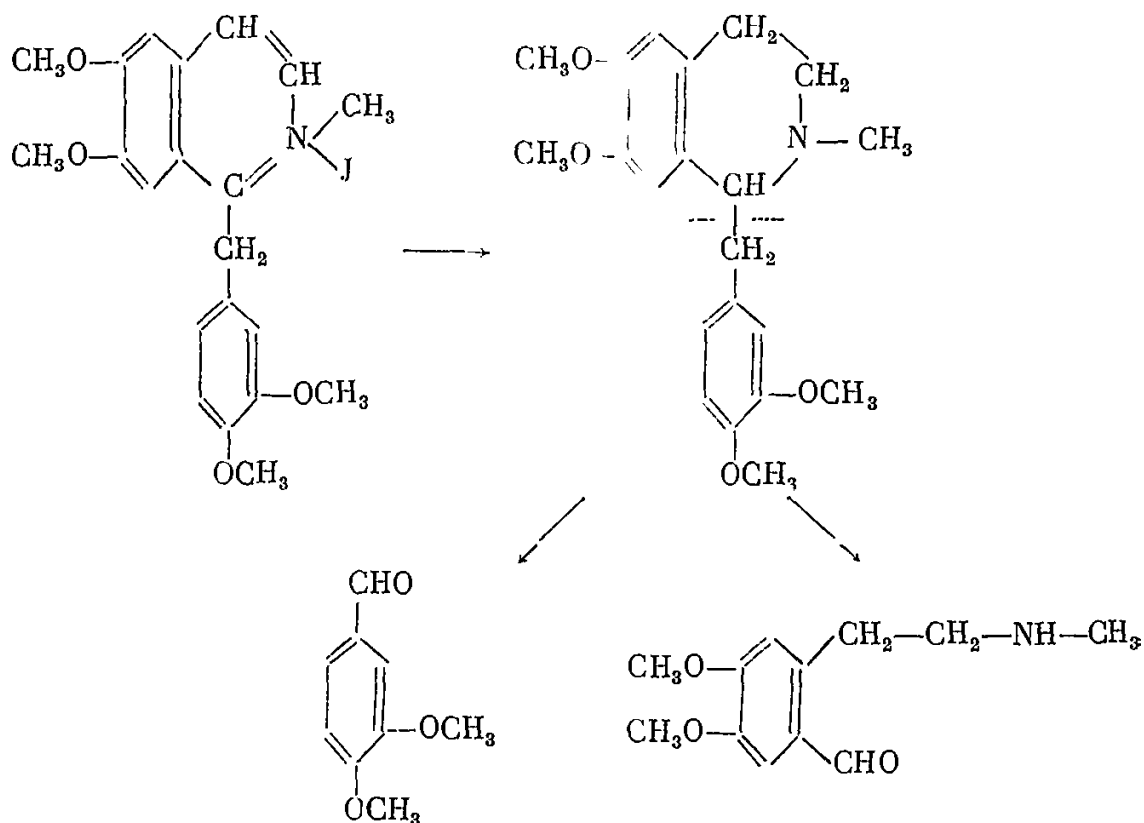
Кроме того, при окислении лауданозина получают аминокальдегид $C_{12}H_{17}O_3N$ и вератровый альдегид



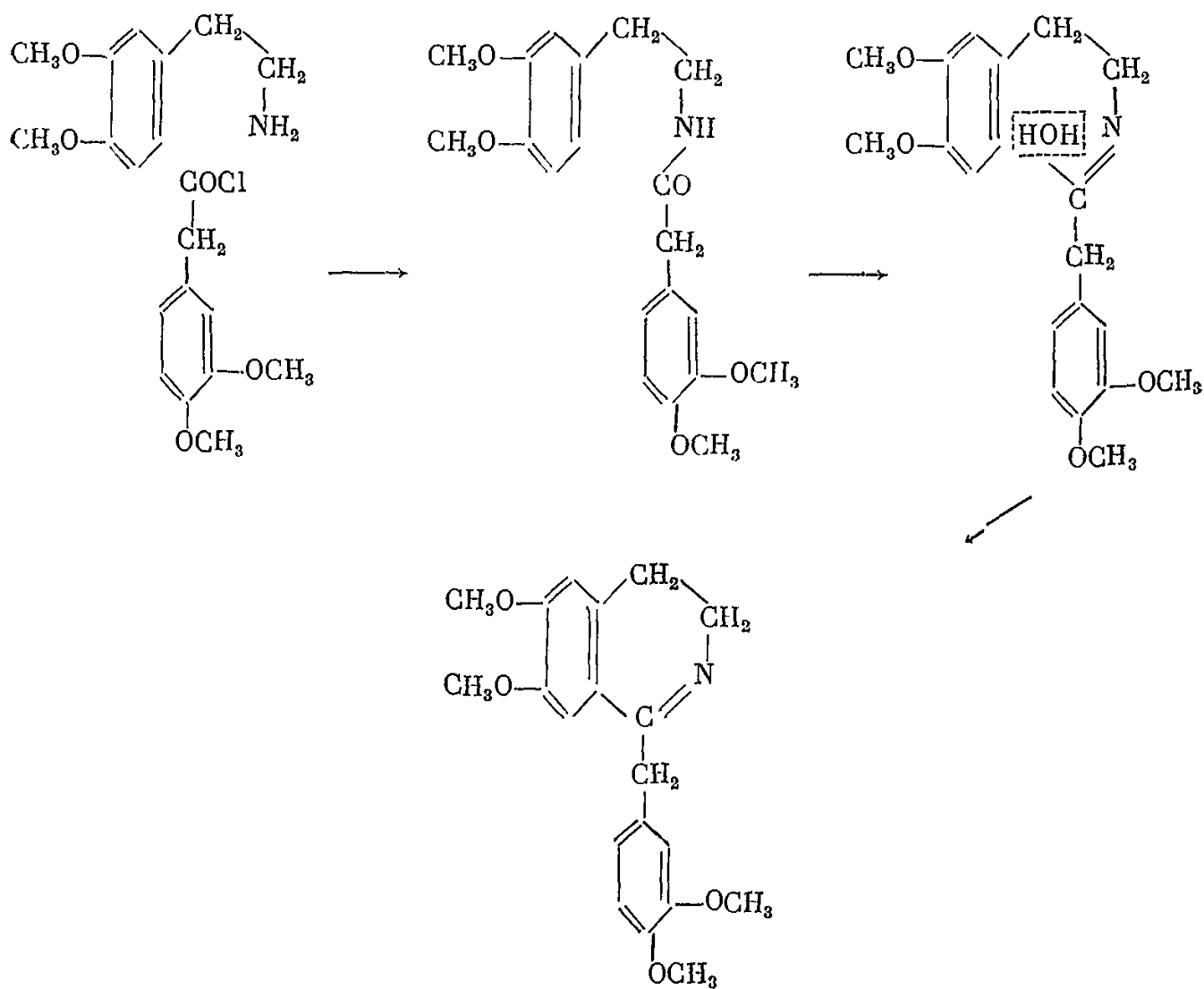
Эти реакции показывают, что лауданозин является производным метилтетрагидропапаверина и имеет строение



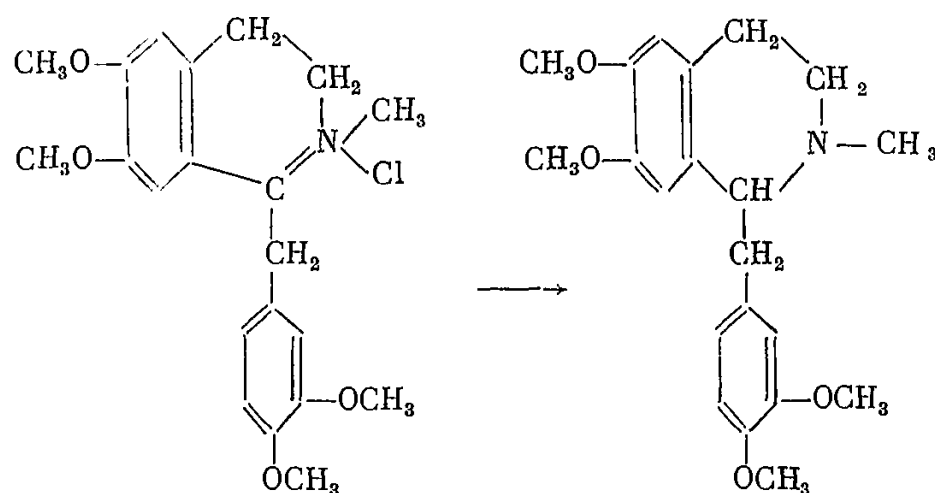
Эта формула объясняет образование лауданозина из папаверина, а также и образование указанных выше продуктов окисления



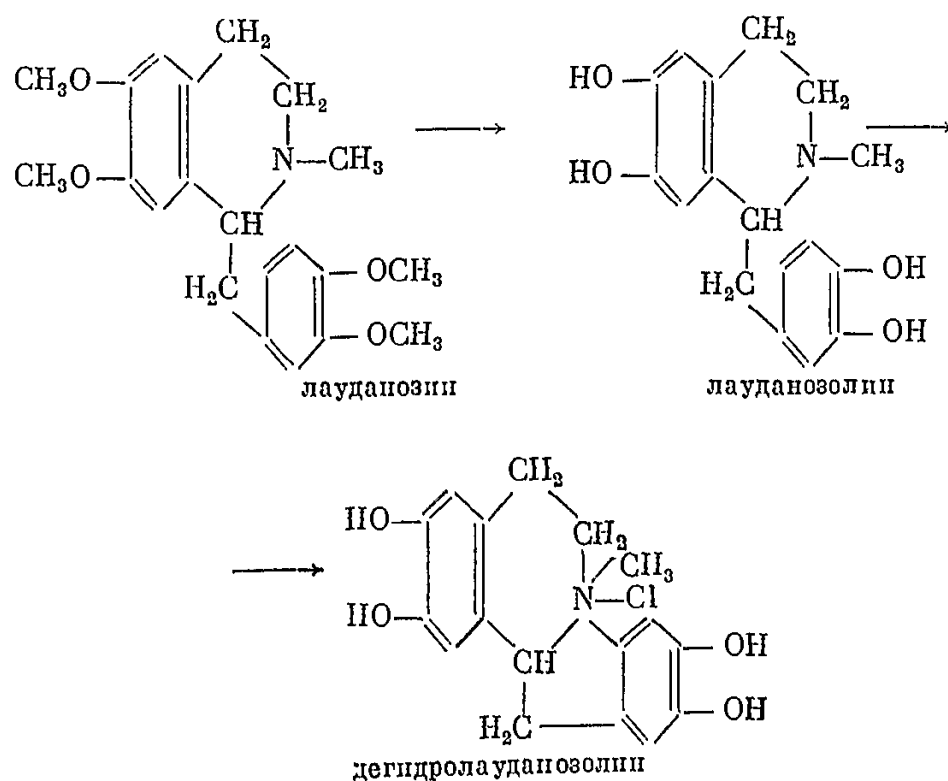
Синтез лауданозина. Синтез лауданозина (бывший первым синтезом опи́йного алкалоида) был осуществлен Пикте́ и Финкельштейн в 1911 г. Исходя из гомовератрилами́на и хлорангидрида гомовератровой кислоты, они получили соответствующий амид, который при действии P_2O_5 дал соответствующее дигидроизохинолиновое производное



Последнее вещество переводилось в хлорметилат и восстанавливалось, причем получился рацемический лауданозин, который при помощи хинной кислоты был расщеплен на право- и левовращающие формы



Лауданозолин $C_{17}H_{19}O_4N$ и дегидролауданозолин $C_{17}H_{18}O_4NCl$. При деметилировании лауданозина получается лауданозолин в бесцветных призмах, темп. пл. $192-194^\circ$. Лауданозолин дает кристаллические соли. Содержит четыре гидроксильные группы, дает тетраацетильное производное. Лауданозолин легко окисляется на воздухе, переходя в дегидролауданозолин [1, 2]



эние четвертичной соли дегидролауданозолина установлено на основании изучения продуктов исчерпывающего метилирования.

Л и т е р а т у р а

1. R. Robinson, S. Sugawara. J. Chem. Soc., 789 (1932).
2. C. Schöpf, Thierfelder. Ann., 497, 22 (1932).

8. ЛАУДАНИН $C_{20}H_{25}O_4N$

Лауданин был открыт, в количестве около 0,01 %, в опии Гессе в 1870 г. Строение его было установлено в 1920—1921 гг. Шпетом и его сотрудниками.

Физические свойства

Лауданин кристаллизуется из спирта в иглах, темп. пл. 165° . Оптически неактивен. Легко растворим в бензоле, хлороформе, труднее в эфире и холодном спирте.

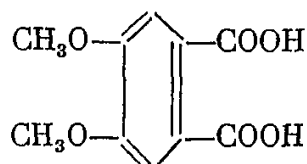
Химические свойства и строение

Лауданин является третичным основанием, имеющим группу $>\overline{NCH_3}$. Три атома кислорода находятся в виде метоксильных групп, а четвертый в виде свободной, фенольной, гидроксильной группы, которая обуславливает растворимость лауданина в едких щелочах.

Лауданин по своему строению очень близок к лауданозину; при метилировании свободной фенольной группы (при помощи диазометана) лауданин дает рацемический лауданозин.

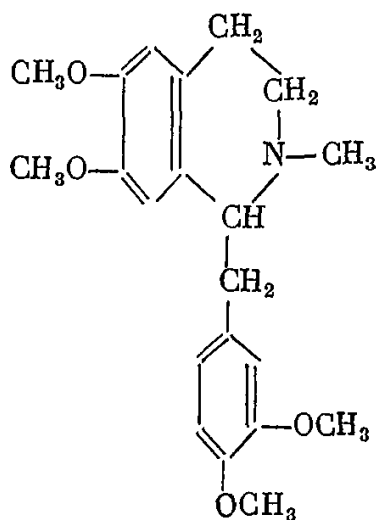
Отсюда ясно, что лауданин является лауданозином, в котором омылена одна из четырех метоксильных групп.

Далее, при окислении лауданина была получена м-гемипиновая кислота

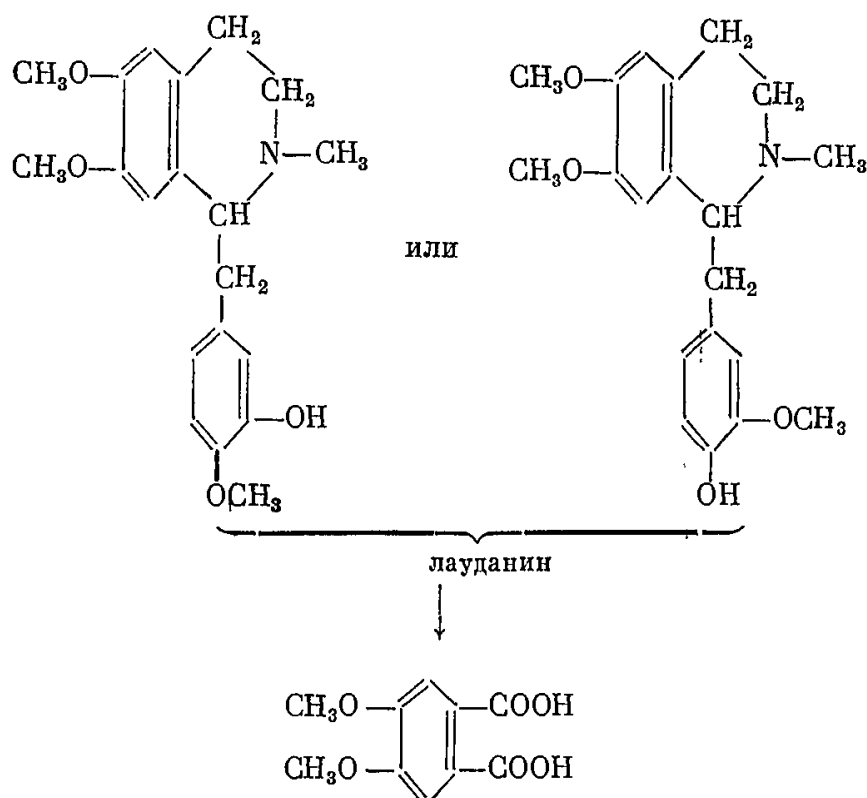


Эта кислота происходит, очевидно, от изохинолиновой части молекулы, что доказывает, что свободная гидроксильная группа должна стоять в бензильной группе.

Вспоминая строение лауданозина, легко видеть, что для строения лауданина остается выбор между двумя следующими формулами:

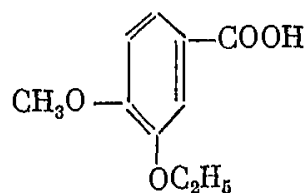


лауданозин

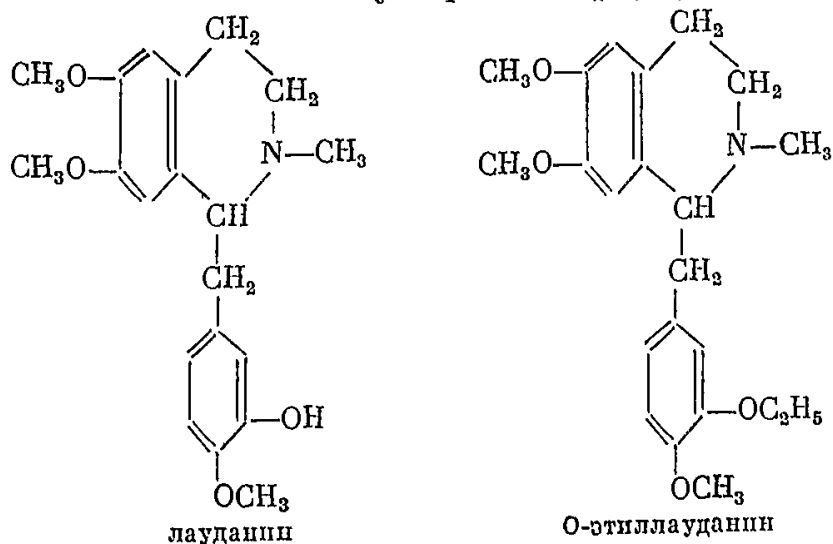


Положение свободной гидроксильной группы было определено при помощи приема, который часто применяется в подобных случаях и который заключается в том, что эту группу алкилируют каким-либо радикалом, отличным от метила (например, этилом), и подвергают полученное вещество распаду. Положение, которое этоксильная группа занимает в продуктах распада, позволяет сделать вывод и о том месте, которое она занимала в исходной молекуле.

В данном случае лауданин был подвергнут этилированию, а полученный О-этиллауданин окислялся перманганатом. При этом была получена этилизованилиновая кислота, имеющая строение

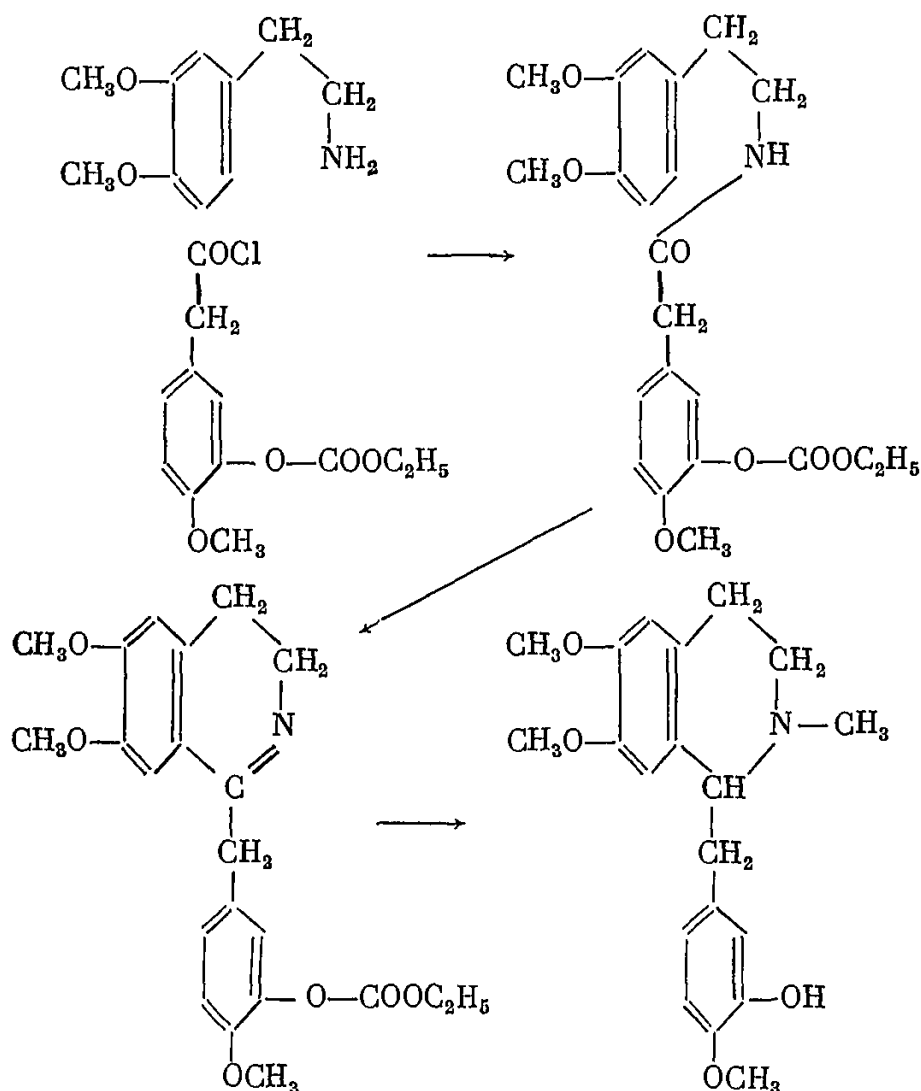


Так как карбоксильная группа образовалась за счет —CH₂—группы бензильного остатка, то очевидно, что этиллауданин и сам лауданин должны соответствовать по своему строению формулам



Синтез лауданина. Этот синтез был проведен Шпетом по схеме Бишлера и Напиральского, совершенно аналогично синтезу лауданозина, применяя в качестве одного из компонентов изо-гомованилиновую кислоту, фенольный гидроксил которой был защищен карбэтоксильной группой.

Синтез протекал по следующей схеме:



При восстановлении подметилата дигидроизохинолинового производного одновременно омыляется карбэтоксильная группа, и получается лауданин.

9. ЛАУДАНИДИН (ТРИТОПИН) $C_{20}H_{25}O_4N$

Лауданидин был найден Гессе в 1894 г. в опи. Несколько лет спустя Каудер, выделивший его из того же материала, принял его за новое вещество, которому он дал название «тритопива» и приписал ему неправильный состав $C_{42}H_{54}O_7N_2$ [или $(C_{21}H_{27}O_3N)_2O$]. Идентичность обоих веществ была доказана в 1925 г. Шпетом, который установил строение этого алкалоида.

Физические свойства

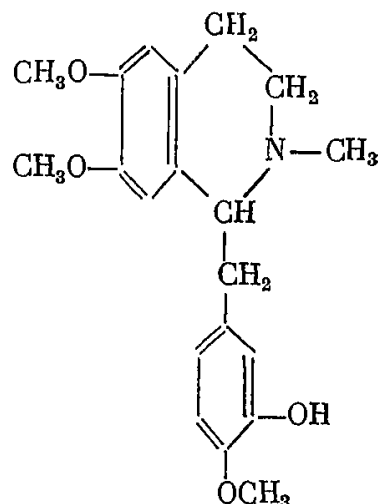
Лауданидин кристаллизуется из спирта в крупных призмах, темп. пл. $184-185^\circ$, $[\alpha]_D = -87,8^\circ$. Легко растворим в обычных органических растворителях и в едких щелочах, нерастворим в воде.

Химические свойства и строение

Лауданидин — третичное основание, имеющее $>NCH_3$ -группу. Три атома кислорода находятся в нем в форме метоксильных групп, а один — в виде фенольной гидроксильной группы.

При метилировании лауданидина диазометаном получается левовращающая форма лауданозина (темп. пл. 89° , $[\alpha]_D = -103^\circ$), которая при смешении с природным, правовращающим лауданозином дала рацемический лауданозин (тем. пл. 115°).

При окислении этилированного лауданидина была выделена та же самая 3-этокси-4-метоксибензойная кислота, которая была получена тем же путем из лауданина. Оба вещества имеют, следовательно, одно и то же строение и являются стереоизомерами: лауданин — рацемическая, а лауданидин (тритопин) — левовращающая форма



Синтез лауданидина. Подвергая синтетический, левовращающий лауданозин частичному омылению (нагревание с крепкой HCl при 100° в течение всего 20 мин.), Шпет получил смесь оснований, из которой удалось выделить вещество, идентичное с природным лауданидином.

10. КОДАМИН $C_{20}H_{25}O_4N$

К о д а м и н был найден Гессе в 1872 г. в опи. Его строение установлено Шпетом и его сотрудниками в 1926 г.

Физические свойства

Кодамин кристаллизуется из эфира в бесцветных шестиугольных призмах, темп. пл. 126° .

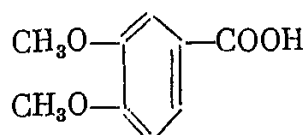
Легко растворим в обычных органических растворителях и едких щелочах, очень трудно растворим в воде.

Химические свойства и строение

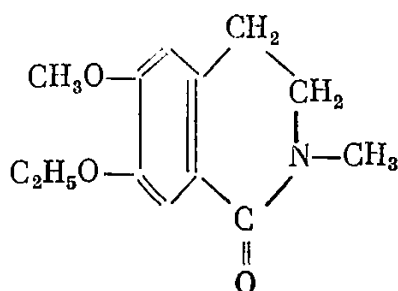
Кодамин — довольно сильное третичное основание, имеющее $>N-CH_3$ группу. Три кислородных атома находятся в нем в виде метоксильных групп, а четвертый — в виде фенольной гидроксильной группы. При метилировании этой гидроксильной группы диазометаном получается вещество, идентичное с природным *d*-лауданозином. Это показывает, что кодамин является по своему строению лауданозином, в котором омылена одна из его метоксильных групп.

Для определения положения этой гидроксильной группы кодамин был подвергнут этилированию, а затем окислению. При этом получилось

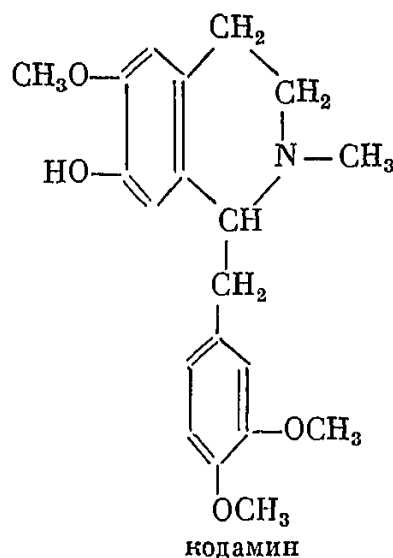
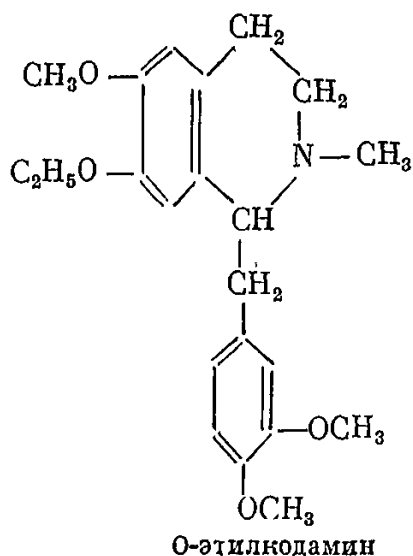
2 продукта распада, а именно: вератровая кислота



и основание, оказавшееся идентичным с 1-кето-N-метил-6-метокси-7-этокситетрагидроизохинолином, полученным синтетическим путем



Этот распад ясно показывает, что этоксильная группа этилкодамина, а следовательно, и свободная гидроксильная группа кодамина стоят в изохинолиновой части молекулы и что этот алкалоид имеет строение



11. БИКУКУЛЛИН $C_{20}H_{17}O_6N$

Бикуккуллин был впервые выделен Манске в 1932 г. из *Dicentra cuscullaria* (L.) Bernh. (из сем. маковых — *Papaveraceae*). Позже этот же алкалоид был обнаружен в *Corydalis sempervirens* (L.) Pers., *Corydalis aurea* Willd. и *Adlumia fungosa* Greene.

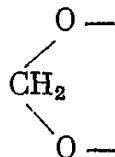
Физические свойства

Бикуккуллин кристаллизуется из метанола в длинных пластинках, темп. пл. 177° , и существует в двух диморфных формах, из которых вторая плавится при $193-195^\circ$. Обе формы дают один и тот же хлоргидрат, темп. пл. 259° , $[\alpha]_D = +130,5^\circ$ ($CHCl_3$).

Химические свойства и строение

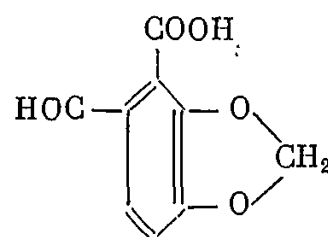
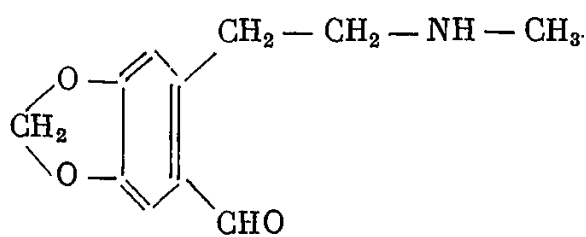
Бикукуллин — слабое основание, имеющее характер лактона: при прибавлении водной щелочи к его спиртовому раствору выпадает осадок, который постепенно переходит в раствор. При выливании кислого раствора бикукулина в избыток горячей щелочи основание не выпадает.

Остающиеся четыре кислородных атома находятся в виде двух метилendioкси групп

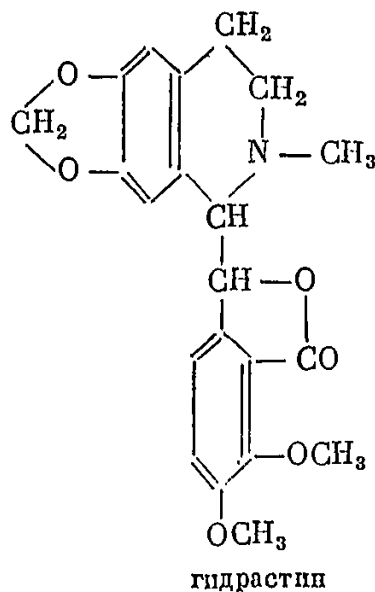
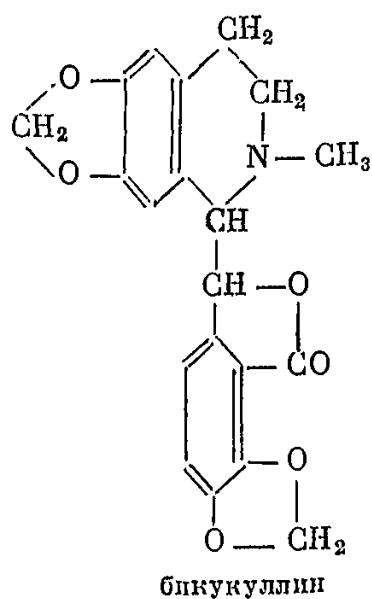


По своим свойствам бикукуллин очень напоминает гидрастин и наркотин.

При осторожном его окислении происходит распад на основное вещество, оказавшееся идентичным с гидрастинином, и альдегидокислоту, которая при восстановлении дала метилendioксифталид (темп. пл. 227°), полученный синтетически



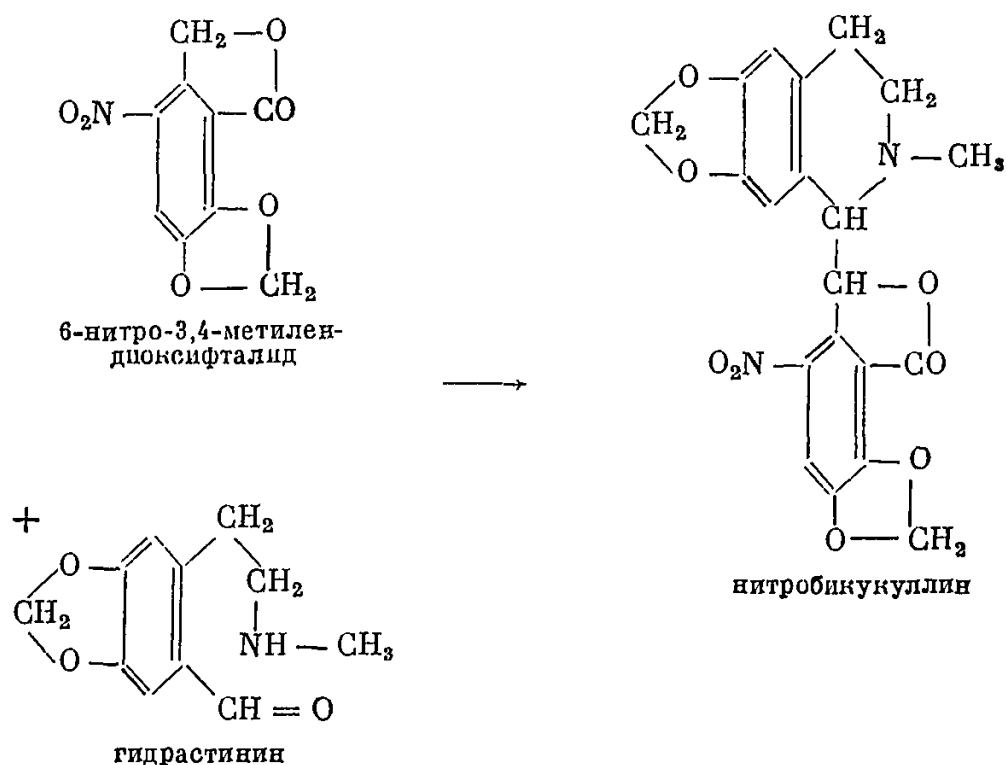
Этот результат показывает, что бикукуллин имеет строение, аналогичное гидрастину, выражающееся вероятной формулой



вполне объясняющей образование указанных выше продуктов окисления. Он отличается от гидрастина только тем, что две метоксильные группы последнего заменены метилendioкси-группой.

Синтез бикукулина. Этот синтез был проведен Робинсоном в 1936 г. по следующей схеме.

6-нитро-3,4-метилendioксифталид конденсировался с гидрастинином в нитробикукуллин.



Нитрогруппа затем восстанавливалась в аминогруппу, последняя диазотировалась и заменялась иодом (по Зандмейеру). Полученный иодбикукуллин дал при восстановлении рацемический бикукуллин (темп. пл. 215°).

12. КАПНОИДИН И АДЛУМИДИН C₂₀H₁₇O₆N

Капноидин был выделен Манске в 1933 г. [1] из *Corydalis semper-virens*. (L). Pers. Адлумидин был впервые найден в *Adlumia fungosa* Greene, затем в *Corydalis thalictrifolia* Franch и *C. incisa*.

Оба алкалоида имеют один и тот же состав.

Физические свойства

Капноидин — кристаллизуется из смеси хлороформа и метанола в призмах, темп. пл. 235°, $[\alpha]_D = -113,2^\circ$ (CHCl₃).

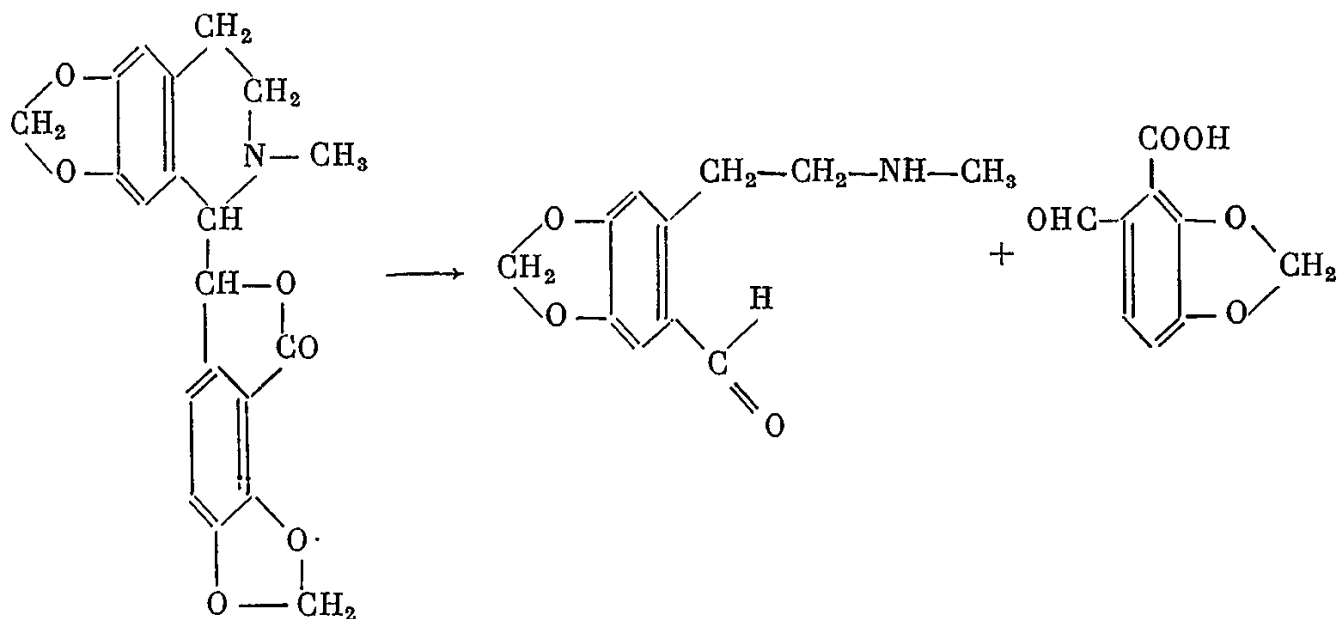
Адлумидин — кристаллизуется из метилового спирта в призмах, темп. пл. 235°, $[\alpha]_D = +116,2^\circ$ (CHCl₃). Они являются оптическими антиподами; смесь их дает рацемическое соединение, темп. пл. 205°.

Химические свойства и строение

Оба алкалоида содержат две метилendioкси-группы и одну метилимидную группу.

Строение этих алкалоидов было установлено изучением продуктов, полученных при осторожном окислении их слабой азотной кислотой. При этом удалось выделить одно основное вещество, идентичное с гидрастинином, и второе нейтральное — 2-карбокси-3,4-метилендиоксибензальдегид; оба эти вещества были также получены при окислении бикукуллина. Эти данные показывают, что капноидин и адлумин имеют строение, аналогич-

ное бикуккуллину, выражающееся следующей формулой, хорошо объясняющей образование этих продуктов окисления [2]:



Л и т е р а т у р а

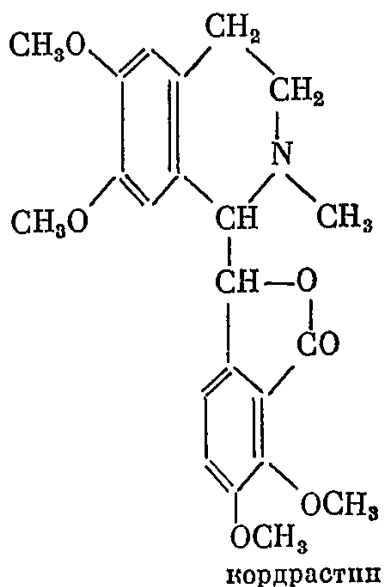
1. R. M a n s k e. Canad. J. Res., 8, 210, 407, 592 (C., 1933, I, 3953, II, 551); В 17, 57 (C., 1939, II, 856); В 21, 111 (C. A., 1943, 4738).
2. R. M a n s k e. J. Am. Chem. Soc., 72, 7, 3207 (1950).

13. КОРДРАСТИН $C_{22}H_{25}O_6N$

К о р д р а с т и н был выделен Манске из *Corydalis aurea* Willd. [1].

Физические и химические свойства и строение

Кордрастин — бесцветные иглы, темп. пл. 196°. Содержит четыре метоксильные группы и отличается от адлумидина только тем, что две метилендиокси-группы последнего заменены в нем четырьмя метоксильными группами



Строение кордрастина было подтверждено синтезом. Путь синтеза был совершенно аналогичен синтезу гидрастина.

Л и т е р а т у р а

1. R. M a n s k e. Canad. J. Res., В 16, 81 (C., 1938, II, 324).

14. БИКУЦИН $C_{20}H_{19}O_7N$

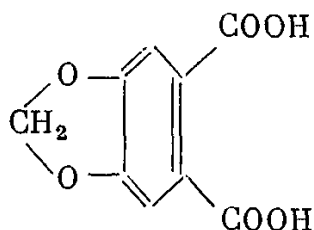
Выделен Манске в 1936 г. из *Dicentra cucullaria* (L.) Bernh., *Corydalis sempervirens* (L.) Pers. и *C. aurea* Willd.

Физические свойства

Бикуцин кристаллизуется в блестящих призмах, темп. пл. 222° .

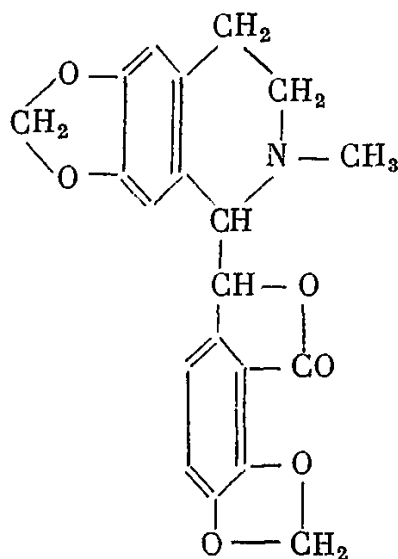
Химические свойства и строение

Бикуцин содержит N-метильную группу, но не содержит метоксильных групп. При окислении бикуцина перманганатом была получена 3,4-метилендиоксифталевая кислота

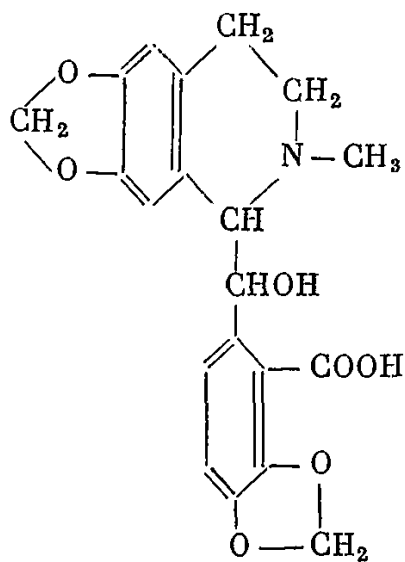


Бикуцин образуется при действии едких щелочей на бикукуллин. Эта реакция доказывает, что строение обоих алкалоидов очень близко.

Как мы видели выше, структура бикукуллина выражается формулой



Переход в бикуцин под действием щелочей можно рассматривать как гидролиз лактонной группы, что приводит к следующей формуле для бикуцина:



15. АДЛУМИН $C_{21}H_{21}O_6N$

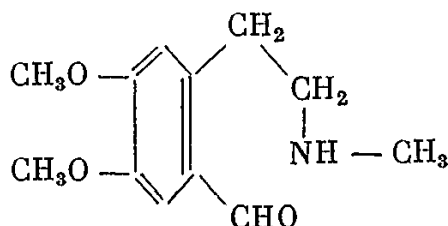
Адлумин был открыт Манске в *Adlumia fungosa* Greene (сем. *Papaveraceae*), *Corydalis ophiocarpa* Hook, *C. scouleri* H.K., *C. sempervirens* (L.) Pers., *C. thalictrifolia* Franch.

Физические свойства

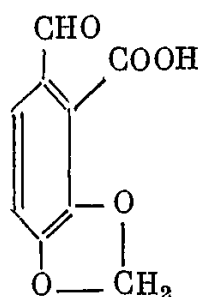
Адлумин кристаллизуется из смеси хлороформа и метилового спирта в тонких ромбических табличках; темп. пл. 180° ; $[\alpha]_D = +42,5$ ($CHCl_3$).

Химические свойства и строение

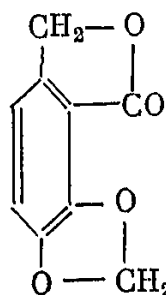
Адлумин — слабое основание, похожее по своим свойствам на гидрастин, изомером которого он является. Подобно последнему, он содержит две метоксильных и одну метилendioкси-группы. При окислении адлумин распадается на вещество, обладающее свойствами альдегида (темп. пл. $123-124^\circ$), оказавшегося идентичным с 4-5-диметокси-2- β -метиламино-этилбензальдегидом, полученным еще раньше при распаде лауданозина и имеющим строение



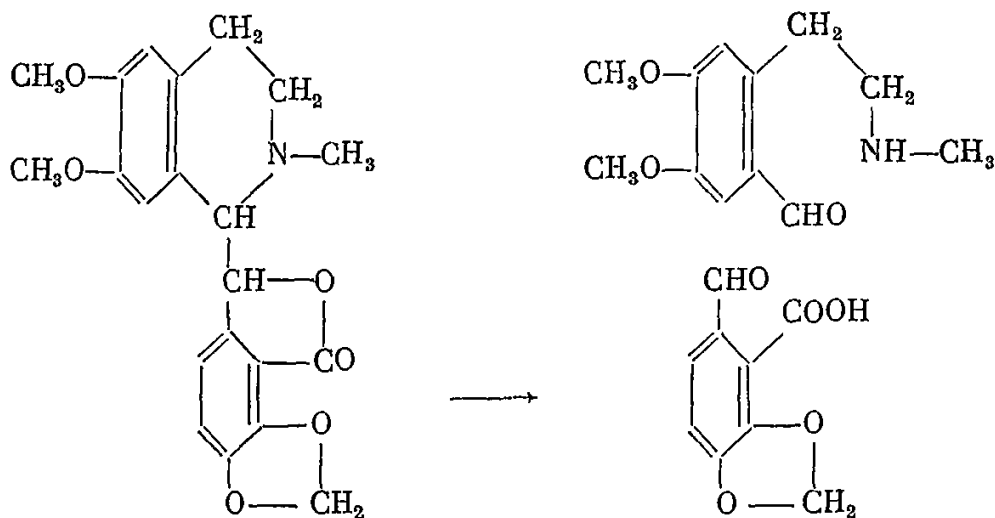
Второй продукт, полученный при окислении, оказался идентичным с альдегидокислотой



дающей при восстановлении метилendioксифталид



Таким образом, этот распад совершенно аналогичен распаду гидрастина и бикуккулина, и мы можем приписать адлумину строение



Эта формула отличается от формулы гидрастина тем, что в ней метоксильная группа занимает место метилendioкси-группы первой формулы.

16. КОРЛУМИН $C_{21}H_{21}O_6N$ И КОРЛУМИДИН $C_{20}H_{19}O_6N$

Эти алкалоиды выделены Манске из *Corydalis nobilis* Pers., *C. scouleri* НК. [1]. Корлумин выделен также из *C. sibirica* Pers. и *Dicentra cucullaria* (L.) Bernh.

Физические свойства

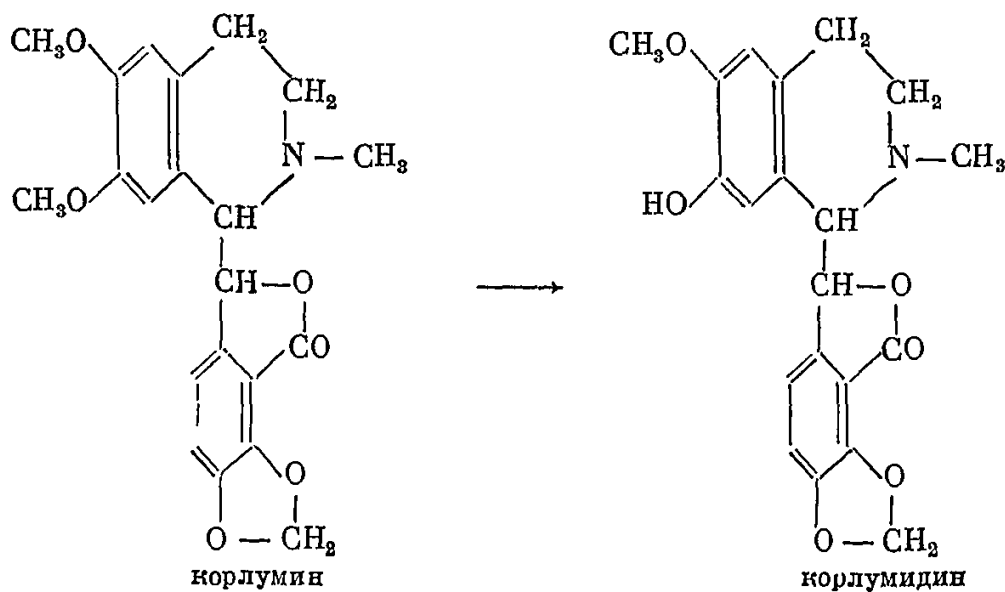
К о р л у м и н — плавится при 159° , $[\alpha]_D = +77^\circ$ ($CHCl_3$).

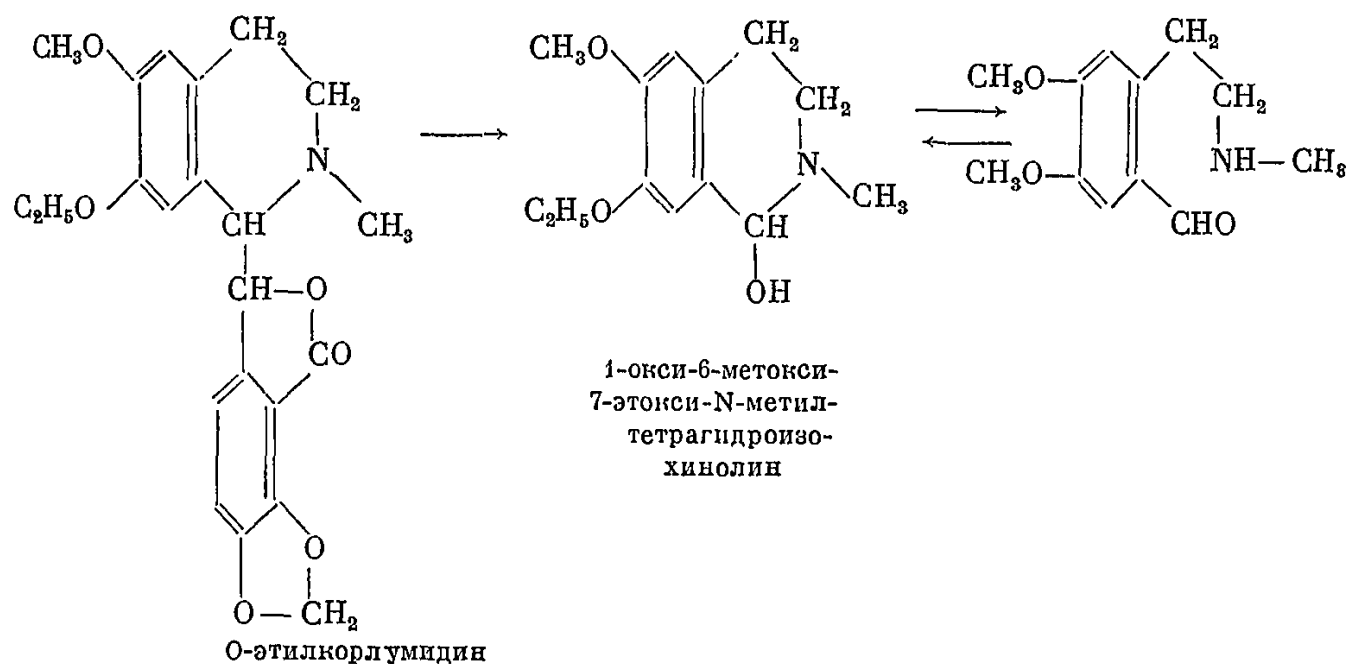
К о р л у м и д и н — кристаллизуется в призмах, темп. пл. 236° , $[\alpha]_D = +80^\circ$.

Химические свойства и строение

К о р л у м и н — содержит две метоксильные и одну метилendioкси-группу. При окислении при помощи HNO_3 корлумин дает те же продукты распада, как и адлумин, а именно: 1-окси-6,7-метокси-N-метилтетрагидроизохинолин. Корлумин — стереоизомер адлумина.

К о р л у м и д и н — содержит гидроксильную, метоксильную и метилendioкси-группы; при метилировании дает корлумин. Положение гидроксильной группы было доказано окислением О-этилкорлумидина, причем был получен 1-окси-6-метокси-7-этокси-N-метилтетрагидроизохинолин. Это показывает, что гидроксильная группа в корлумидине занимает положение 7.





Л и т е р а т у р а

1. R. M a n s k e. Canad. J. Res., В 14, 325, 347 (С., 1937, I, 1439); В 15, 159 (С., 1937, II, 284).

17. КОКЛАУРИН $C_{17}H_{19}O_3N$

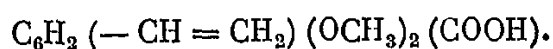
Коклаурин был выделен Кондо из японского растения *Cocculus laurifolius* DC. (сем. луносемянниковых — *Menispermaceae*).

Физические свойства

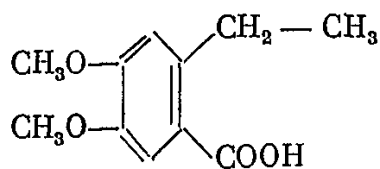
Коклаурин кристаллизуется из спирта в листочках, темп. пл. 221° , $[\alpha]_D = -17^\circ$. Растворим в спирте, ацетоне и щелочах. Дает кристаллические соли (хлоргидрат, темп. пл. 264°).

Химические свойства и строение

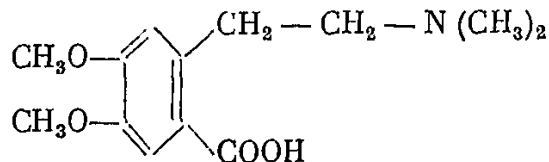
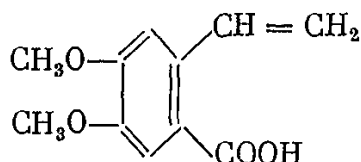
Коклаурин довольно слабое вторичное основание; содержит одну метоксильную и две гидроксильные группы. При гофманском распаде дает, после двух стадий, триметиламин и безазотистое вещество $C_{19}H_{20}O_3$. При окислении последнего перманганатом были получены анисовая (п-метоксибензойная) и щавелевая кислоты. В первой стадии гофманского распада получится дес-основание, давшее при окислении анисовую кислоту и аминокислоту $C_{13}H_{19}O_4N$, которая была в свою очередь подвергнута гофманскому распаду. При этом получились $N(CH_3)_3$ и винил-диметоксибензойная кислота



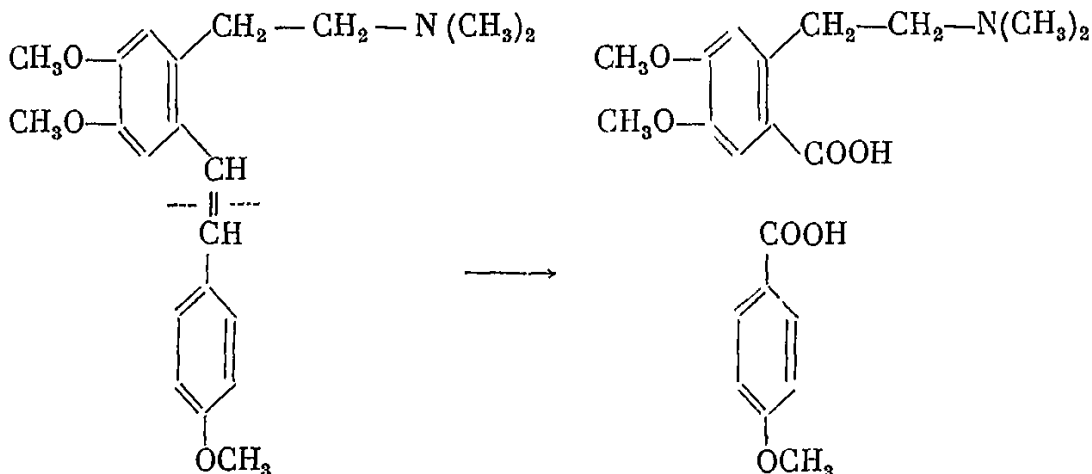
При гидрировании последней образовалась диметоксиэтилбензойная кислота $C_6H_2(-CH_2-CH_3)(OCH_3)_2(COOH)$, оказавшаяся идентичной с синтетически полученной 3,4-диметокси-6-этилбензойной кислотой



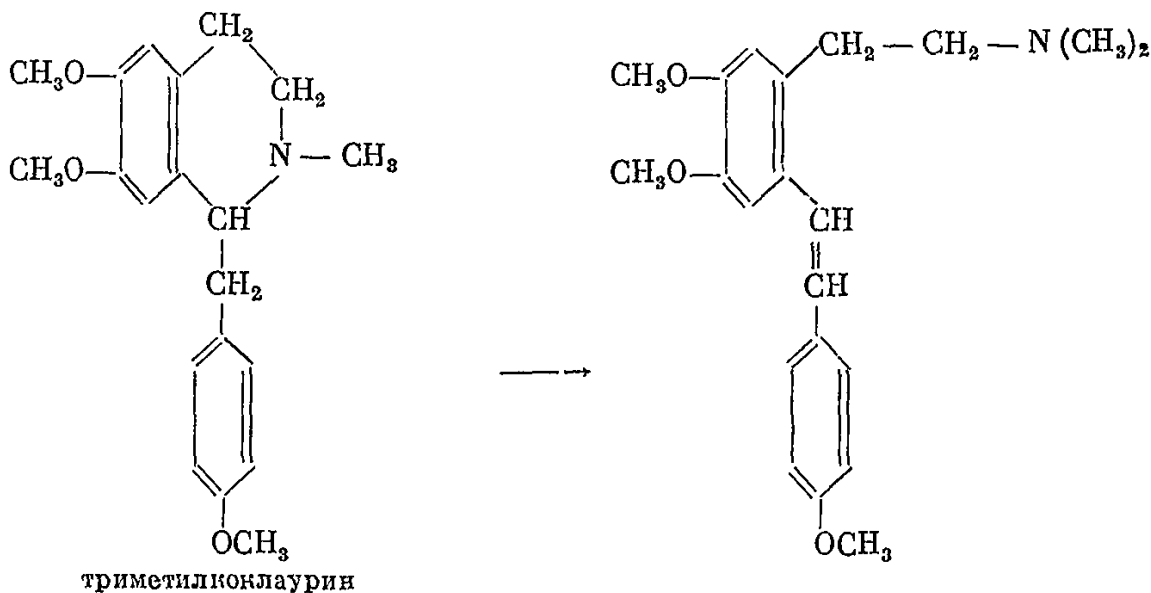
Возвращаясь от этой кислоты к винильной кислоте и аминокислоте $C_{13}H_{19}O_4N$, легко видеть, что они должны иметь строение



а дес-основание, из которого образовалась последняя, должно иметь строение

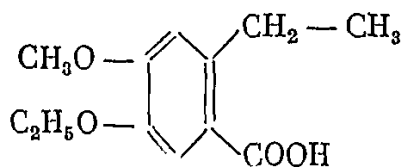


Легкое образование дес-основания при гофманском распаде и прочие свойства коклаурина приводят к заключению, что он должен быть производным 1-тетрагидробензилизохинолина

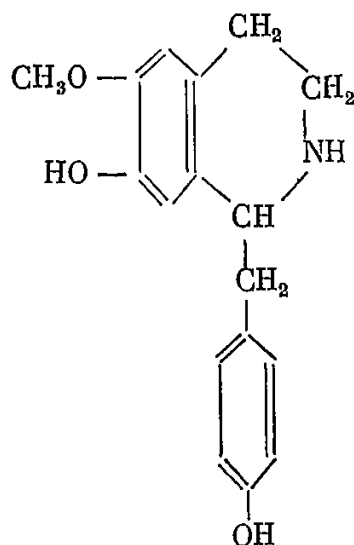


Образование анисовой и 3,4-диметокси-6-этилбензойной кислоты при его распаде определяет положение замещающих групп согласно приведенной выше схеме. Остается, таким образом, установить положение свободных гидроксильных групп. Для этого коклаурин (этилированием ди-азоэтаном) был переведен в диэтиловый эфир, а с ним проведен тот же самый распад, как с диметилкоклаурином.

В результате была получена 3-этоксид-4-метоксид-6-этилбензойная кислота, идентичная с веществом, полученным синтетически



Это показывает, что в коклаурине метоксильная группа занимает положение 4, тогда как обе гидроксильные группы занимают остающиеся места

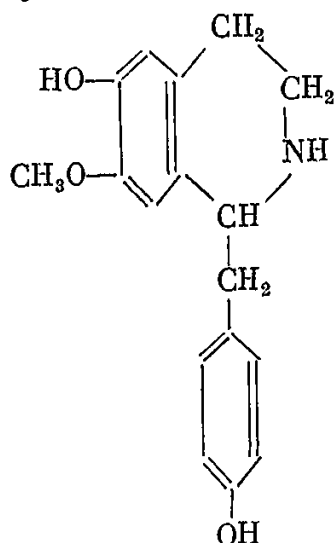


18. *d*-ИЗОКОКЛАУРИН $C_{17}H_{19}O_3N$

d-Изококлаурин был выделен Кингом в 1940 г. из *Radix Pareirae bravae* вида *Chondrodendron* [1].

Физические и химические свойства и строение

d-Изококлаурин кристаллизуется из хлороформа в пластинках, темп. пл. 216—217°; дает хлоргидрат, темп. пл. 175—176°, $[\alpha]_D = +23,9^\circ$. Содержит одну метоксильную и две гидроксильные группы. При полном метилировании при помощи CH_3J в щелочном растворе метилового спирта изококлаурин дает иодметилат *O*-метилизококлаурина, идентичный с иодметилатом *O*-метилкоклаурина. Различие коклаурина и изококлаурина заключается в разном положении гидроксильных и метоксильных групп в изохинолиновой части молекулы. Так как изококлаурин, изомер коклаурина, дает реакцию Миллона и не дает пирокатехиновой реакции, для него была предложена следующая формула:



Л и т е р а т у р а

1. Н. Кинг. J. Chem. Soc., 737 (1940).

19. АРМЕПАВИН $C_{19}H_{23}O_3N$

Армепавин был выделен Р. А. Коноваловой, С. Ю. Юнусовым и А. П. Ореховым [1] в 1939 г. из закавказских видов дикорастущего мака *Papaver armeniacum* N. Busch и *P. floribundum* Desf.

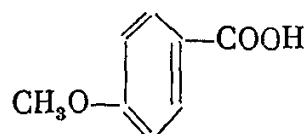
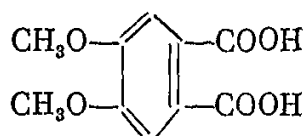
Физические свойства

Армепавин кристаллизуется из смеси ацетона и эфира, темп. пл. $148-149^\circ$, $[\alpha]_D = -118,7^\circ$ (CHCl_3). Дает кристаллические соли: хлоргидрат, темп. пл. $151-152^\circ$, оксалат, темп. пл. $211-212^\circ$, и иодгидрат.

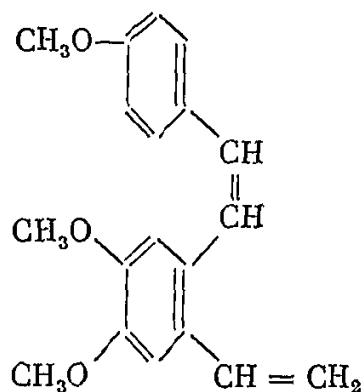
Химические свойства [1] и строение [2]

Армепавин — третичное основание, содержащее группу $>\text{NCH}_3$. Два атома кислорода находятся в нем в виде метоксильных групп, один — в виде фенольного гидроксила. Формула армепавина может быть, таким образом, развернута в $\text{C}_{16}\text{H}_{13}(\text{NCH}_3)(\text{OCH}_3)_2(\text{OH})$. При действии на армепавин уксусного ангидрида получается оптически неактивное вещество, не обладающее основными свойствами.

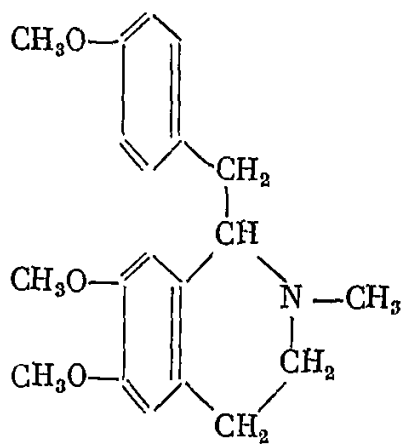
При метилировании армепавина диазометаном получается метилармепавин — кристаллическое основание, нерастворимое в щелочах, темп. пл. 64° , $[\alpha]_D = -84,48^\circ$ (CHCl_3). При окислении азотной кислотой (уд. в. 1,4) оптически неактивного вещества, полученного при кипячении метилармепавина с уксусным ангидридом, образуется анисовая кислота. Это ясно показывает, что армепавин относится к ряду бензилтетрагидроизохинолина и что одна из замещающих групп находится в п-положении в бензольном ядре. При гофманском распаде иодметилата метилармепавина получается дес-О-*N*-диметилармепавин, темп. пл. 86° . Во второй стадии гофманского распада отщепляется триметиламин, и получается безазотистое вещество $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3$. Окисление последнего перманганатом калия приводит к двум кислотам: *m*-гемипиновой $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_6$ и анисовой $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$.



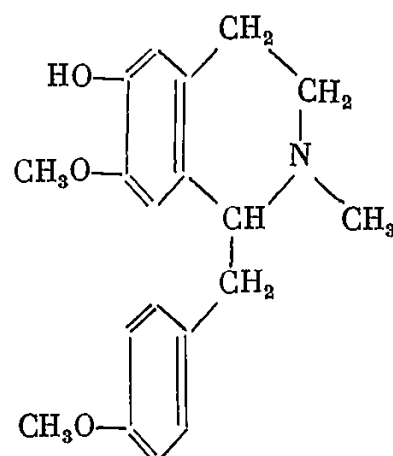
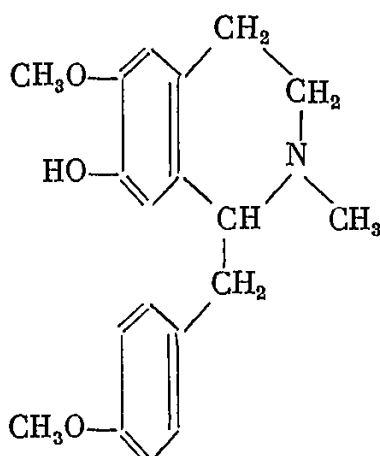
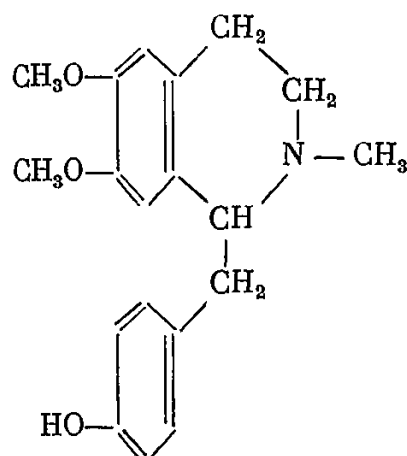
Отсюда следует, что безазотистое вещество $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_3$ должно иметь строение



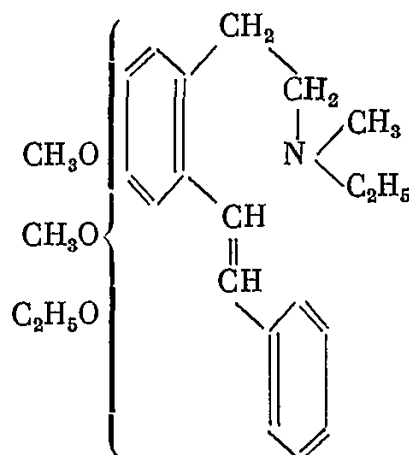
и что метилармепавин является триметокси-*N*-метилтетрагидроизохинолином



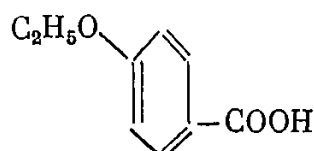
Сам армепавин, очевидно, может иметь одно из трех следующих строений в зависимости от положения гидроксильной группы:



Для установления положения гидроксильной группы армепавин был проэтилирован диэтилсульфатом в присутствии щелочи, что привело к диэтил-дес-армепавину

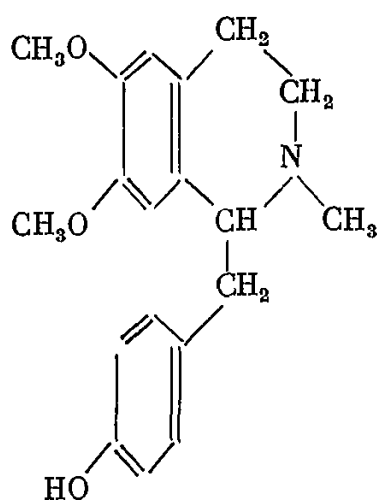


При окислении последнего вещества перманганатом калия была получена кислота

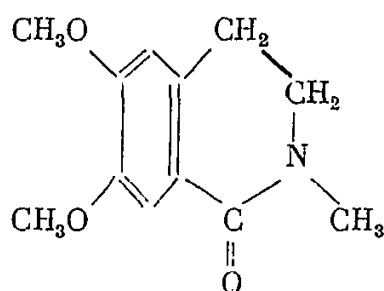


Образование этой кислоты ясно показывает, что в армепавине фенольная гидроксильная группа занимает п-положение в бензольном ядре, а обе метоксильные группы находятся в положении 6 и 7 в изохинолиновой части молекулы.

Таким образом, армепавин имеет строение 6,7-диметокси-1-(4-оксибензил)-N-метилтетрагидроизохинолина

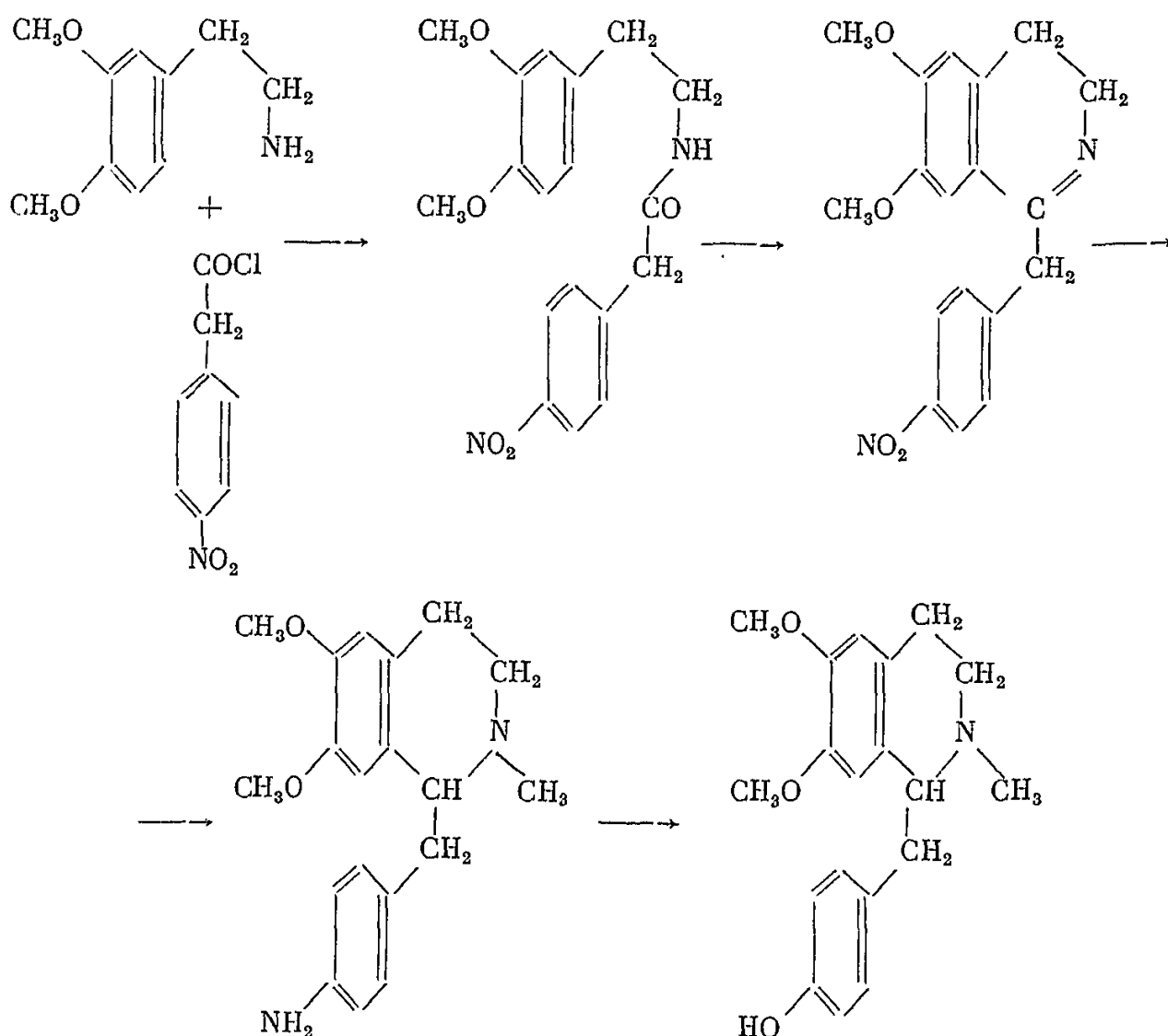


Окончательным доказательством этого строения является и то, что при окислении самого армепавина получается слабо основное вещество, темп. пл. 125—126°, идентичное с 6,7-диметокси-N-метилкетотетрагидроизохинолином



Синтез армепавина [3]. Синтез армепавина был осуществлен Марионом в 1950 г. Из хлорангидрида *p*-нитрофенилуксусной кислоты и гомовератриламина был получен *p*-нитрофенилацето- β -3,4-диметоксифениламид, переходящий при циклизации в (*p*-нитробензил)-6,7-диметокси-3,4-дигидроизохинолин.

Иодметилат последнего восстанавливался с образованием (*p*-аминобензил)-2-метил-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина, который при диазотировании дает рацемический армепавин



Авторам не удалось расщепить армепавин на его оптические антиподы, но ввиду того что полученные продукты распада синтетического основания

полностью совпадают с полученными из природного армепавина, не может быть сомнения в их идентичности.

Л и т е р а т у р а

1. Р. А. Коновалова, С. Ю. Юнусов, А. П. Орехов. Журн. общ. химии, 7, 1791, 1797 (1937).
2. С. Ю. Юнусов, Р. А. Коновалова, А. П. Орехов. Журн. общ. химии, 10, 641 (1940).
3. L. Marion, L. Lemaу, Portelange. J. Org. Chem., 216 (1950).

Фармакологические свойства

Армепавин вызывает у животных возбуждение и судороги, нарушает сердечную деятельность. Спазмолитическими свойствами не обладает (И. М. Шарапов).

20. КУЛАРИН $C_{20}H_{23}O_4N$ И КУЛАРИМИН $C_{19}H_{21}O_4N$

Куларин был выделен Манске [1] из *Corydalis claviculata* (L.) DC., *Dicentra cucullaria* (L.) Bernh., *D. eximia* (Ker.) Torr., *D. formosa* Walp. и *D. oregana* Eastwood.

Куларимин (F_{30}) был выделен из *Dicentra eximia*. (Ker.) Torr.

Физические свойства

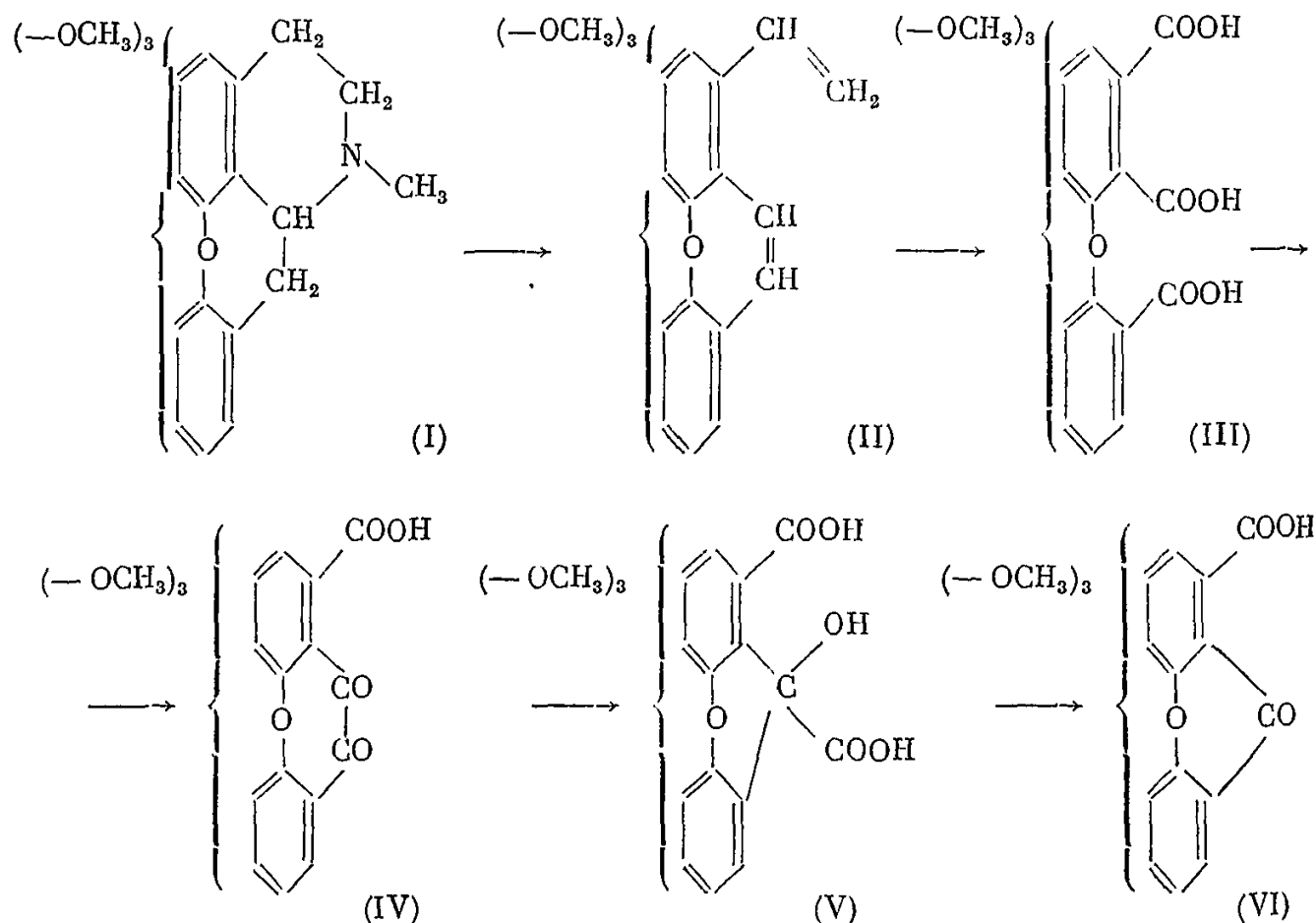
Куларин — кристаллизуется в больших плотных призмах, темп. пл. 115° , $[\alpha]_D = +285^\circ$ (CH_3OH). Дает кристаллический хлоргидрат, призмы, темп. пл. 207° ; пикрат, иглы, темп. пл. 167° ; почти нерастворимый в воде кислый оксалат, темп. пл. 245° (со вспучиванием). Куларин выделяется в виде кислого оксалата.

Куларимин — образует пикрат, темп. пл. 167° , и иодметилат, темп. пл. 213° .

Химические свойства и строение [2]

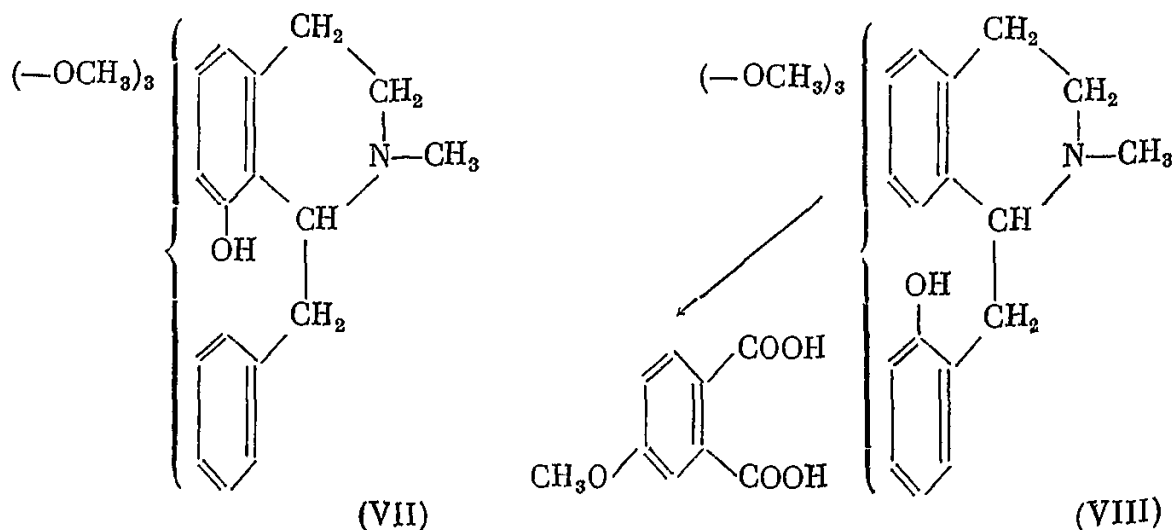
Куларин — третичное основание, содержащее группу $>NCH_3$. Три атома кислорода находятся в нем в виде метоксильных групп, четвертый — индифферентный. При двукратном гофманском распаде выделяется триметиламин, и получается ненасыщенное вещество $C_{19}H_{18}O_4$, содержащее три метоксильные группы. При действии на куларин этилхлороформата в щелочном растворе получается уретан, что указывает на присутствие в куларине N-метилтетрагидроизохинолинового ядра. Окисление безазотистого вещества $C_{19}H_{18}O_4$ приводит к получению трехосновной кислоты $C_{18}H_{16}O_{10}$, следовательно, одна из двойных связей должна находиться в кольце, другая — вне цикла. Такой распад характерен для алкалоидов апорфинового ряда. Полученная кислота содержит три метоксильные группы и индифферентный кислород. Хотя алкалоиды изохинолинового ряда, содержащие индифферентный кислород, относятся обычно к эфиробразным бимолекулярным соединениям, куларин на основании его молекулярного веса можно отнести к производным бензилтетрагидроизохинолина, содержащим эфирную связь между двумя бензольными кольцами. Поэтому для куларина была предложена формула (I), легко объясняющая

получение безазотистого вещества (II) и его продуктов окисления — трикарбоновой (III) и монокарбоновой (IV) кислот:



Неустойчивая монокарбоновая кислота (IV) может переходить в соответствующую кислоту (V), которая декарбоксилируется и в свою очередь может окислиться до производного ксантона (VI). Эта серия реакций аналогична окислению фенантренхинона до флюоренона.

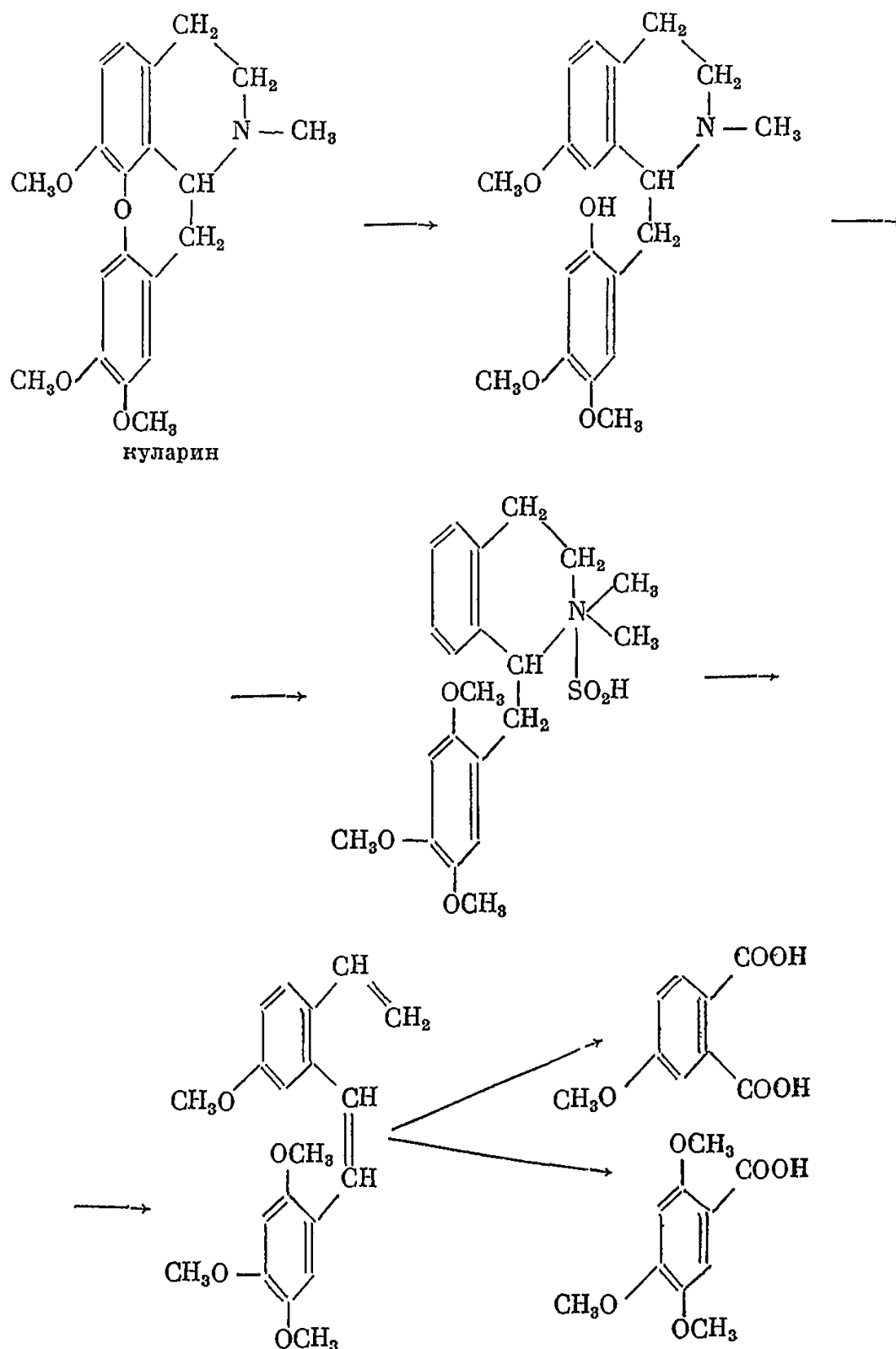
Для установления места эфирной связи проводилось расщепление куларина металлическим натрием, растворенным в жидком аммиаке; полученное при этом фенольное основание, производное бензилтетрагидроизохинолина, может быть изображено одной из двух теоретически возможных формул (VII) и (VIII)



При окислении фенольного основания при помощи KMnO_4 была получена 4-метоксифталевая кислота.

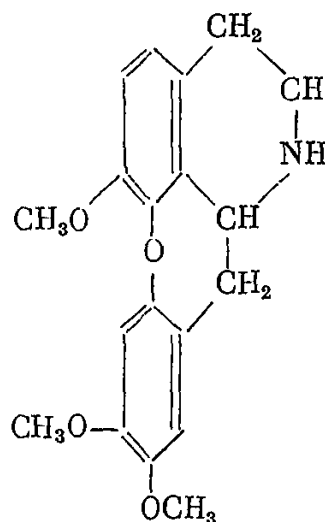
Отсюда следует, что одна метоксильная группа должна занимать положение 7 в изохинолиновой части молекулы куларина, а фенольный гидроксил должен находиться в бензильной части молекулы, соответственно формуле (VIII). Для установления положения остальных двух метоксильных групп фенольное основание метилировалось диметилсульфатом и подвергалось гофманскому распаду. После двукратного расщепления было получено безазотистое ненасыщенное соединение, которое при окислении KMnO_4 дает 4-метоксифталевую и азароновую (2,4,5-триметоксибензойную) кислоты. Образование этих кислот указывает на положение метоксильных групп и индифферентного кислорода.

Для куларина отсюда вытекает следующая формула строения, объясняющая все его реакции:



Таким образом, куларин является первым представителем бензилтетрагидроизохинолина, содержащего новый тип эфирной связи в семичленном кольце.

Куларимин — вторичное основание; при действии муравьиной кислоты и формальдегида он переходит в третичное основание, идентичное с куларином, следовательно, строение куларимина выражается формулой



Это первый случай нахождения вторичного основания среди алкалоидов, выделенных из сем. маковых.

Л и т е р а т у р а

1. R. M a n s k e. Canad. J. Res., В 16, 81 (С., 1938, II, 324); В 18, 97 (С. А., 1940, 6238).
2. R. M a n s k e. J. Am. Chem. Soc., 71, 55 (1949).

21. УМБЕЛЛАТИН $C_{21}H_{25}O_8N$

У м б е л л а т и н выделен Чаттерджи [1] в 1940 г. из индийских растений *Berberis umbellata* Wall., *B. insignis* Hook. и *Mahonia nepalensis* DC. (сем. барбарисовых — *Berberidaceae*).

Физические свойства

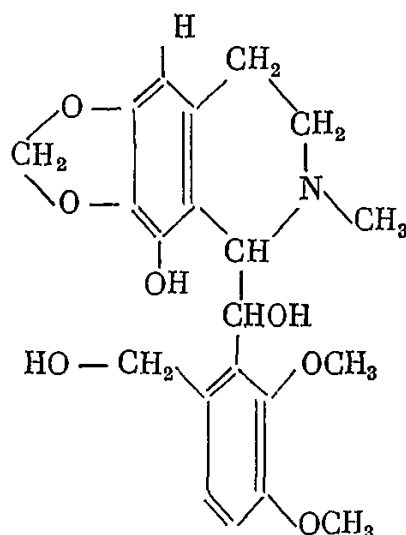
Умбеллатин кристаллизуется из воды с пятью молекулами H_2O ; темп. пл. $205-207^\circ$ (с разлож.). Оптически неактивен. Дает нитрат, темп. пл. $265-267^\circ$ (с разлож.), сульфат, темп. пл. $271-273^\circ$ (с разлож.).

Химические свойства и строение

Умбеллатин — третичное основание, содержащее N-метильную группу. Четыре атома кислорода находятся в виде четырех гидроксильных групп, два — в виде метоксильных и два — в виде метилendioкси-групп.

При окислении $KMnO_4$ умбеллатин дает гемипиновую кислоту. Окисление MnO_2 и H_2SO_4 приводит к опиановой кислоте.

При перегонке с цинковой пылью образуется изохинолин. Сплавление умбеллатина с KOH дает протокатеховую кислоту. Эти факты позволили Чаттерджи [2] предложить следующую формулу строения умбеллатина:



Л и т е р а т у р а

1. R. Chatterjee. J. Indian. Chem. Soc., 17, 289 (1940) (C., 1941, I, 1037).
2. R. Chatterjee. J. Am. Pharm. Ass., 30, 247 (C., 1943, I, 123); 33, 210 (1944); 38, 149 (1949).

22. НЕПРОТИН $C_{19}H_{23}O_6N$

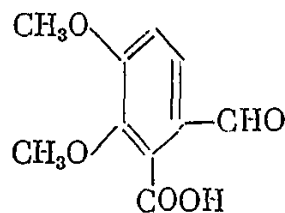
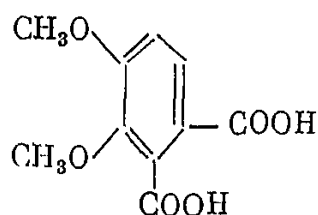
Непротин выделен Чаттерджи [1] из индийских растений *Mahonia nepalensis* DC., *M. griffithii* Takeda, *M. borealis* и из других видов. Наибольшее содержание алкалоидов обнаружено в *M. borealis* (0,3 %).

Физические и химические свойства и строение

Непротин — кристаллическое вещество красного цвета; разлагается при 200° ; дает пикрат в виде оранжевых блестящих игл, темп. пл. $208-210^\circ$.

Непротин — вторичное основание, содержит четыре гидроксильные и две метоксильные группы. Дает слабую зеленую окраску с $FeCl_3$ и растворяется в растворе $NaOH$ с образованием кроваво-красной окраски. При метилировании диметилсульфатом получается вещество, содержащее четыре метоксильные и две гидроксильные группы. При перегонке непротина с цинковой пылью был получен изохинолин.

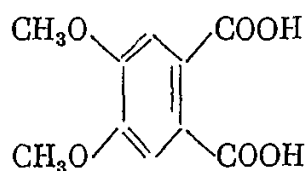
Непротин дает при окислении $KMnO_4$ в щелочной среде о-гемипиновую и оциановую кислоты



Это показывает, что в бензольном кольце непротина метоксильные группы расположены рядом. Альдегидная группа оциановой кислоты могла образоваться из первичноспиртовой группы, находящейся в том же кольце, и, наконец, образование карбоксильной группы указывает на место разрыва между изохинолиновой и бензольной частями молекулы.

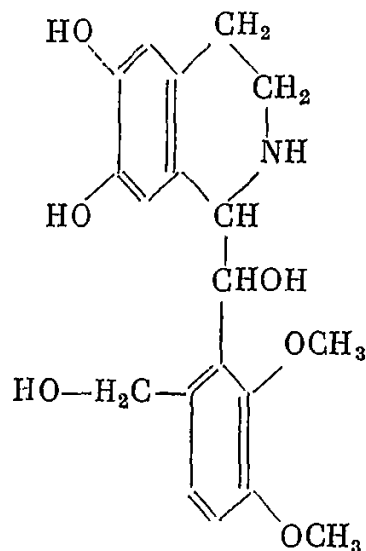
При окислении метилированного непротина перманганатом в щелочной среде была получена м-гемипиновая кислота, которая могла образоваться

из тетрагидроизохинолиновой части молекулы



Таким образом, метоксильные группы в изохинолиновой части молекулы занимают положение 2,3, и соответственно две гидроксильные группы занимают те же места в непротине.

На основании указанных выше фактов и других соображений для непротина была предложена следующая формула строения [2]:

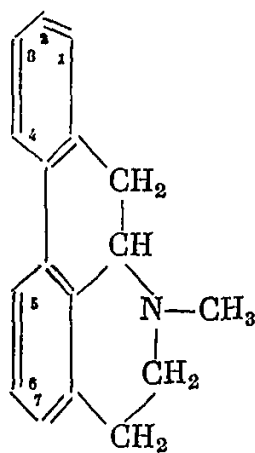


Л и т е р а т у р а

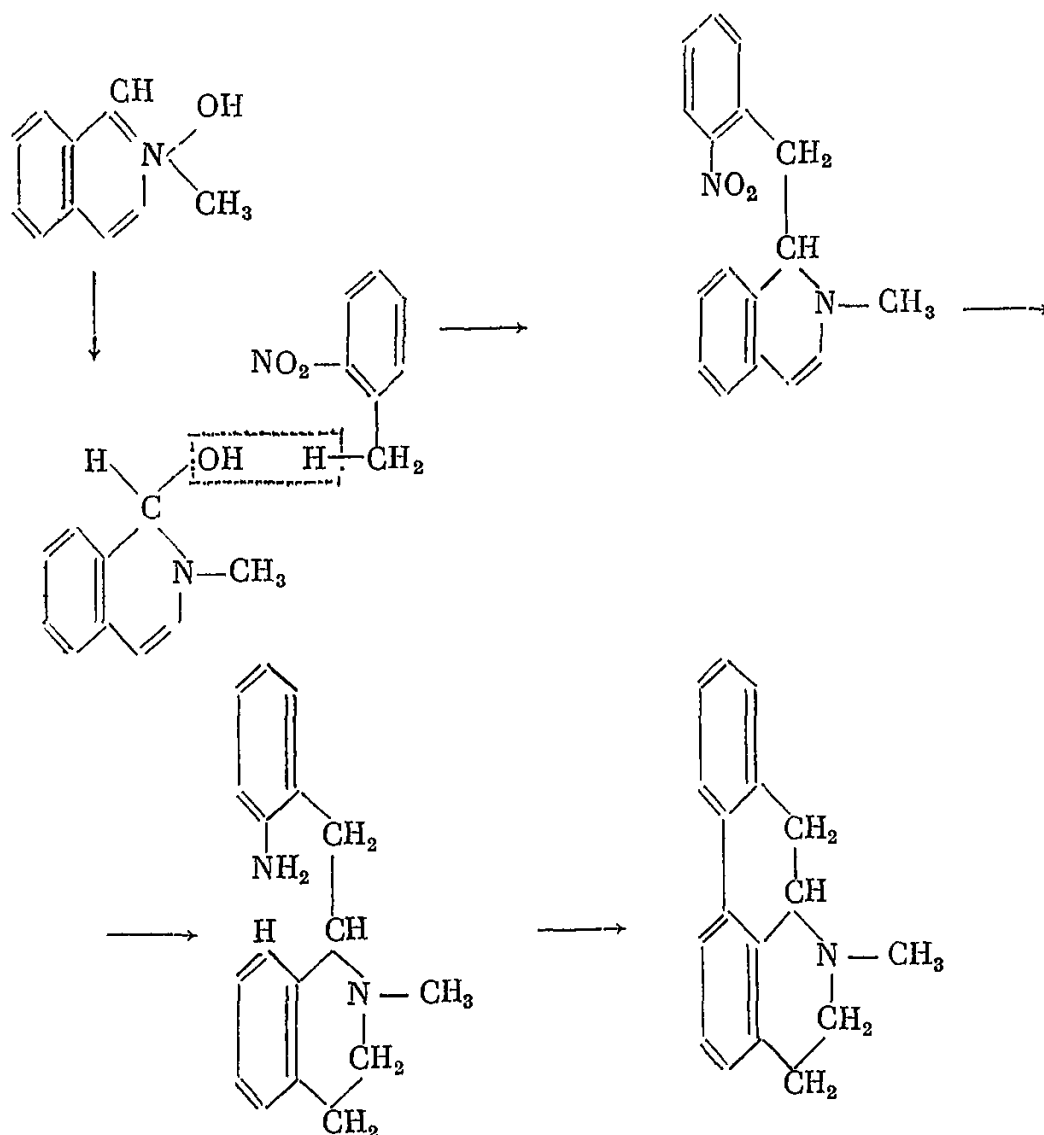
1. R. Chatterjee. J. Am. Pharm. Ass., 33, 210 (1944).
2. R. Chatterjee, Guha. J. Am. Pharm. Ass., 39, 181 (1950); Sci. and Cult., 16, 119 (1950).

III. АЛКАЛОИДЫ ГРУППЫ АПОРФИНА

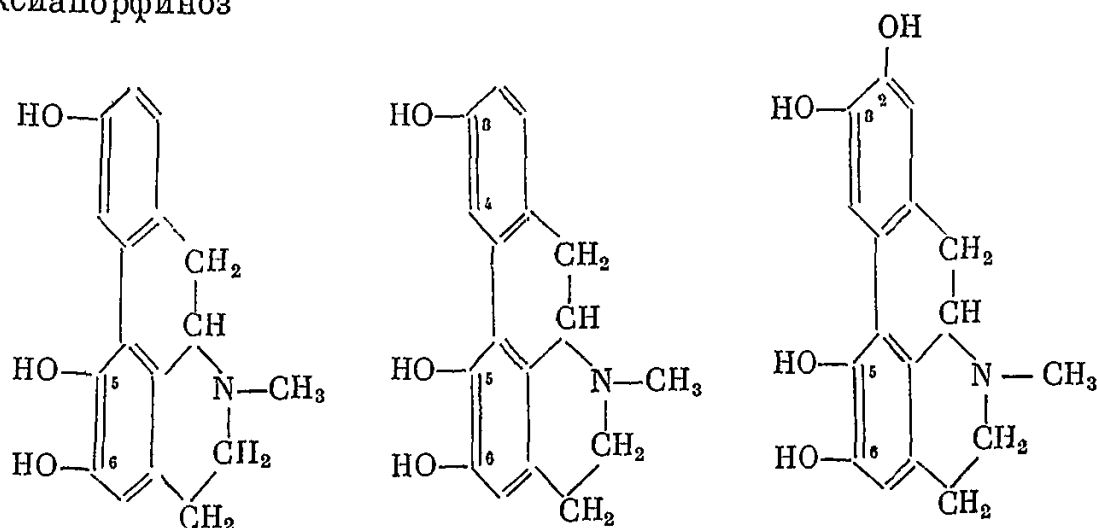
Эта группа охватывает довольно большое число алкалоидов, выделенных из растений семейств маковых, мониимевых и лавровых—*Papaveraceae*, *Monimiaceae* и *Laugaceae*. Первыми представителями этой группы были 2 вещества лабораторного происхождения, а именно: апоморфин и морфотебаин, получаемые при действии крепкой соляной кислоты на морфин и тебаин. Позже, когда выяснилось, что по этому же типу построен ряд природных алкалоидов, основному, бескислородному скелету этого строения было присвоено название а п о р ф и н а



Апорфин был получен синтетически Гадамером в 1912 г. по следующей схеме: аммонийное основание метилизохинолина (которое при этом реагирует в таутомерной форме) конденсируется с о-нитротолуолом. Полученное вещество дает при восстановлении соответствующий амин, который диазотируется. При разложении диазосоединения в присутствии металлической меди происходит замыкание кольца по типу реакции Пшорра, и получается апорфин



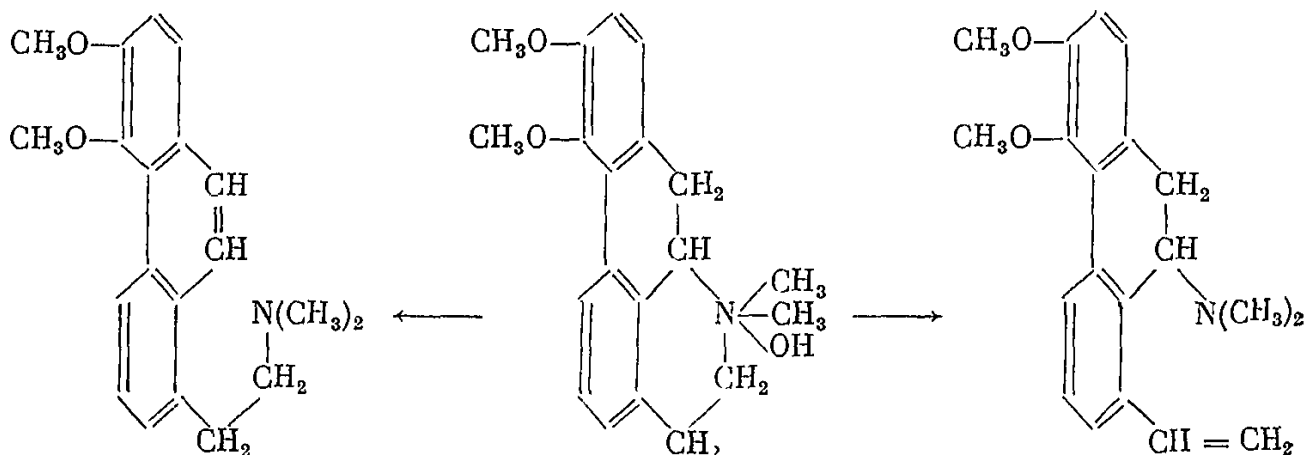
Природные алкалоиды являются производными диокси-, триокси- и тетраоксиапорфиноз



Фенольные группы которых целиком или частично замещены метоксильными или метилendioкси-группами.

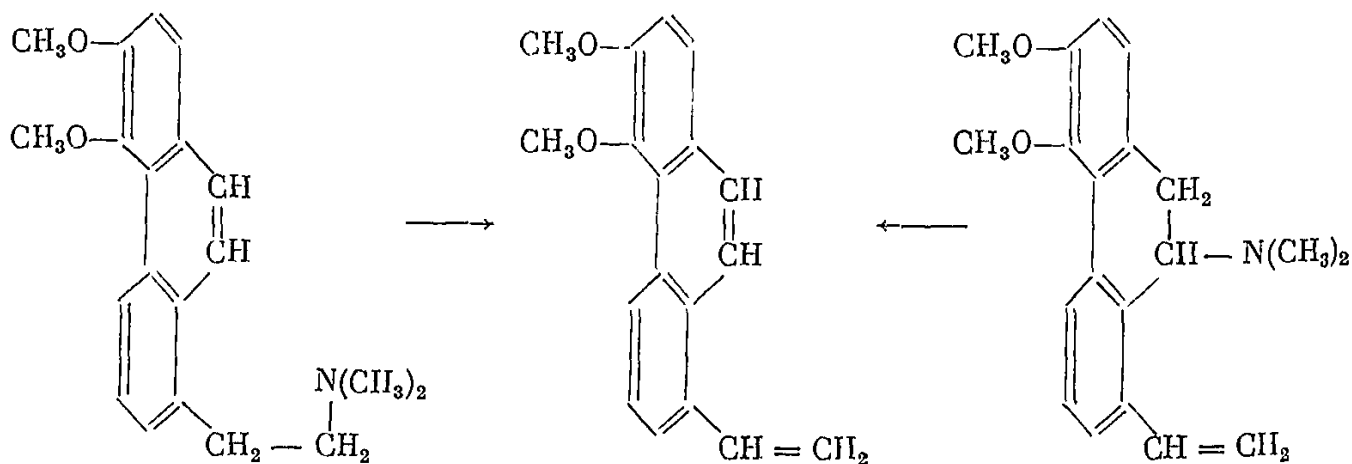
При гофманском распаде производные апорфина ведут себя вполне нормально и дают, после двукратного его повторения, замещенные производные 8-винилфенантрена.

Первая стадия гофманского распада теоретически может протекать по двум направлениям, а именно:

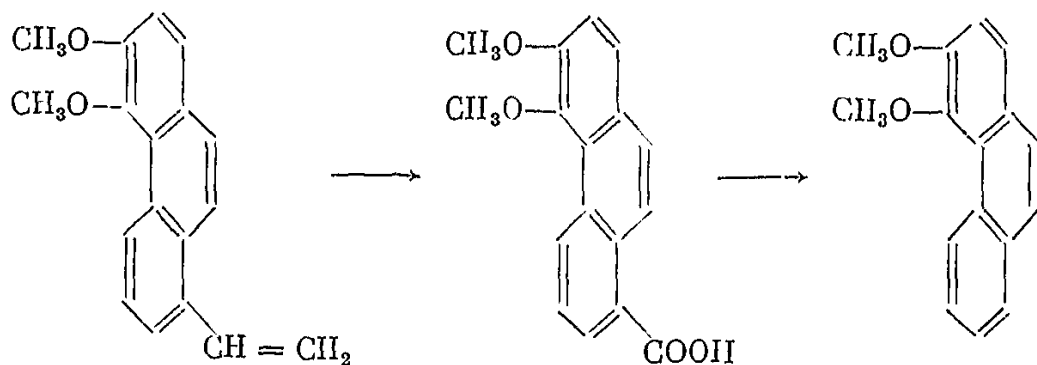


Легко видеть, что первая форма дес-основания должна быть оптически неактивной, так как углерод в положении 9 теряет при этом свою асимметричность. Во втором же случае оптическая активность сохраняется. В действительности, в некоторых случаях наблюдается такое образование двух дес-оснований.

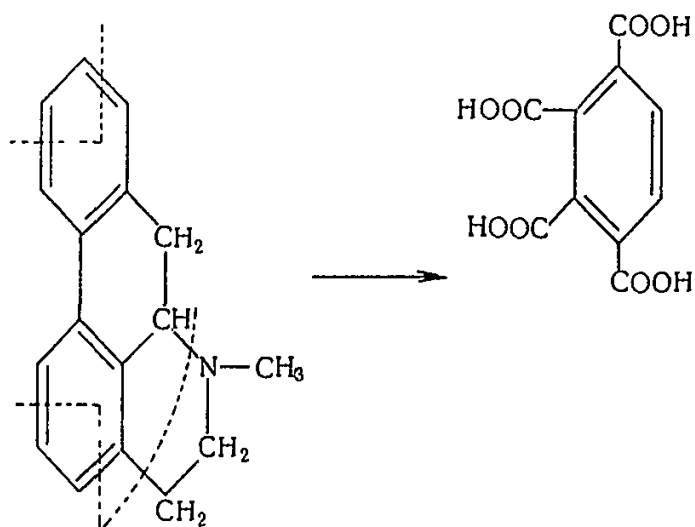
Во второй стадии оба дес-основания дают, очевидно, один и тот же винилфенантрен



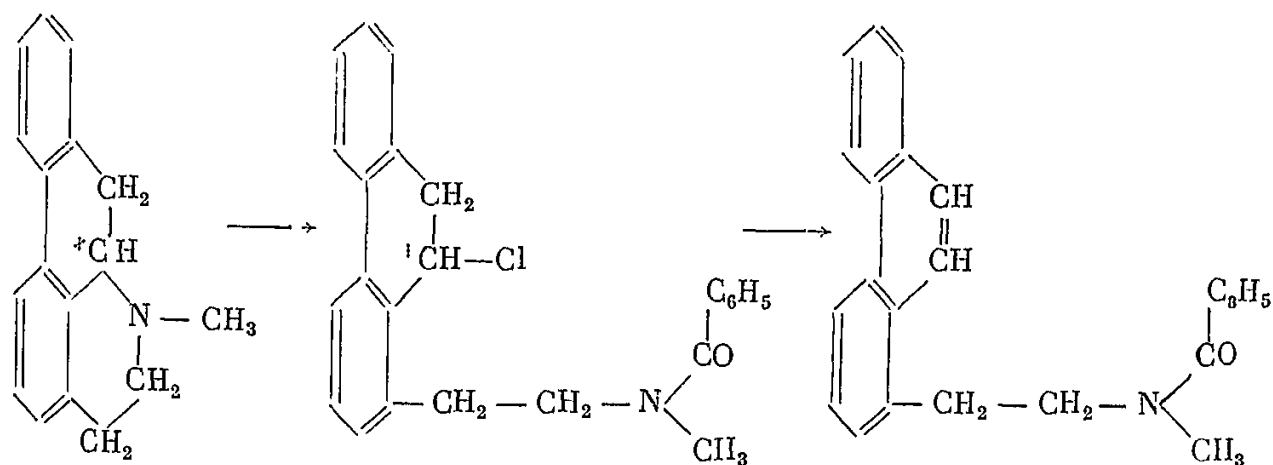
Из последнего при окислении получается соответствующая фенантрен-карбоновая кислота, дающая при отщеплении CO_2 замещенный фенантрен



Для апорфиновых производных характерно образование меллофановой (1, 2, 3, 4-бензолтетракарбоновой) кислоты при сильном окислении азотной кислотой



Другой характерной реакцией веществ этой группы является легкое размыкание пиперидинового кольца, происходящее при действии ангидридов или хлорангидридов кислот [$\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$, $(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}$, $\text{ClCOOC}_2\text{H}_5$ и др.]. Эта реакция происходит по схеме



Образующееся при этом вещество характерно отличается от исходного алкалоида, во-первых, тем, что оно не имеет основных свойств, а во-вторых, потерей оптической активности. Последняя в алкалоидах этого типа определяется наличием асимметрического атома углерода (в положении 9), стоящего в мостике фенантренового ядра и связанного с азотом. Ясно, что при описанной выше реакции в этом месте возникает двойная связь, и асимметрия этого углерода уничтожается.

Многие из апорфиновых алкалоидов были получены синтетически, причем методы синтеза, с темп или иными видоизменениями, в принципе сводятся к указанному выше замыканию фенантренового скелета по способу Пшорра.

1. БУЛЬБОКАПИИ $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$

Б у л ь б о к а п и и ¹ был выделен Фрейндом и Иозефи в 1893 г. из клубней *Corydalis cava* (Mill.) Schweig. et Körte (сем. маковых — *Papaveraceae*), а позже Манске из *C. solida* Sw. и *C. decumbens* Pers. и из *Dicentra canadensis* Walp.

Его строение изучалось главным образом Гадамером с сотрудниками и Шпетом.

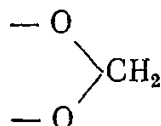
¹ Название бульбокапии происходит от одного из многочисленных синонимов растения *Corydalis*, а именно *Bulbocarpus tuberosa*.

Физические свойства

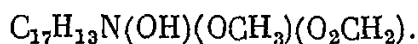
Бульбокапнин кристаллизуется из спирта в виде ромбических кристаллов, темп. пл. $199-200^\circ$, $[\alpha]_D = +237^\circ$ (CHCl_3). Довольно легко растворим в обычных растворителях; нерастворим в воде, но легко растворим в едких щелочах, что указывает на его фенольный характер.

Химические свойства и строение

Бульбокапнин — сильное, третичное основание, имеет метилимидную группу $>\text{N}-\text{CH}_3$. Из четырех содержащихся в нем кислородных атомов один находится в виде метоксильной, один — в виде свободной фенольной гидроксильной группы, а два — в виде метилendioкси-группы



Формула его может быть, таким образом, развернута в

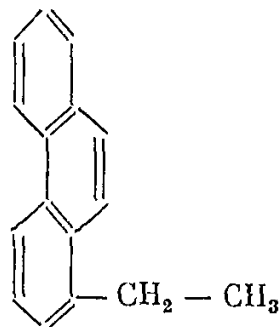


Строение бульбокапнина. Основные выводы, приведшие к установлению структуры, сделаны на основе изучения гофманского распада и продуктов окисления.

Гофманский распад О-метилового эфира бульбокапнина протекает вполне нормально.

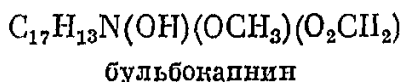
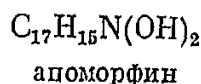
В первой стадии из его иодметилата получается смесь двух дес-оснований (из которых одно оптически активно, а второе неактивно). Во второй стадии оба эти дес-основания отщепляют триметиламин и дают одно и то же безазотистое вещество. При окислении оно дает карбоновую кислоту; последняя при нагревании теряет CO_2 и дает нейтральное вещество $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{O}_4$.

При перегонке упомянутого выше безазотистого вещества с цинковой пылью был получен 8-этилфенантрен



Все эти превращения совершенно аналогичны тем, которые имеют место в случае апоморфина (стр. 448).

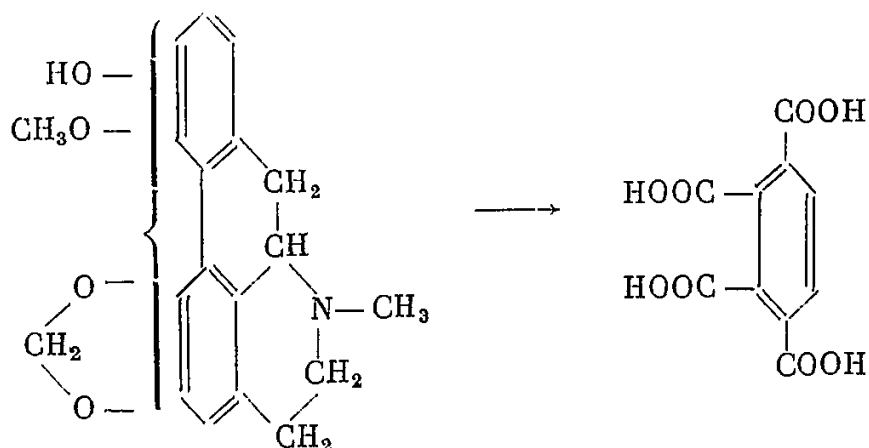
Сравнивая формулы обоих веществ



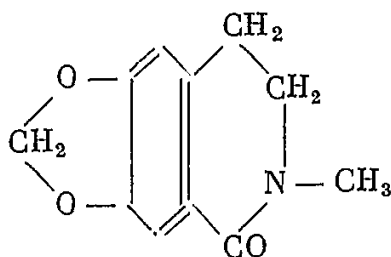
можно видеть их большое сходство.

Подобно апоморфину, бульбокапнин является производным апорфина, в бензольных кольцах которого размещены заместители.

Принадлежность бульбокапнина к ряду фенантрена подтверждается и тем, что при его окислении получается меллофановая (1,2,3,4-бензол-тетракарбоновая) кислота, образующаяся за счет разрушения двух бензольных колец

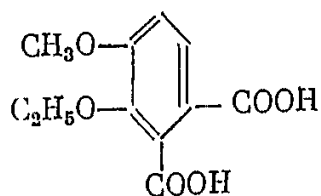


Что касается расположения замещающих групп в бензольных кольцах, то оно было установлено на основании нижеследующих соображений¹. При осторожном окислении бульбокапнина окисляется в первую очередь то кольцо, в котором стоит фенольный гидроксил, остальная же часть молекулы остается в виде оксигидрастинина (имеющего строение 6,7-метилендиокси-1-кетотетрагидроизохинолина).



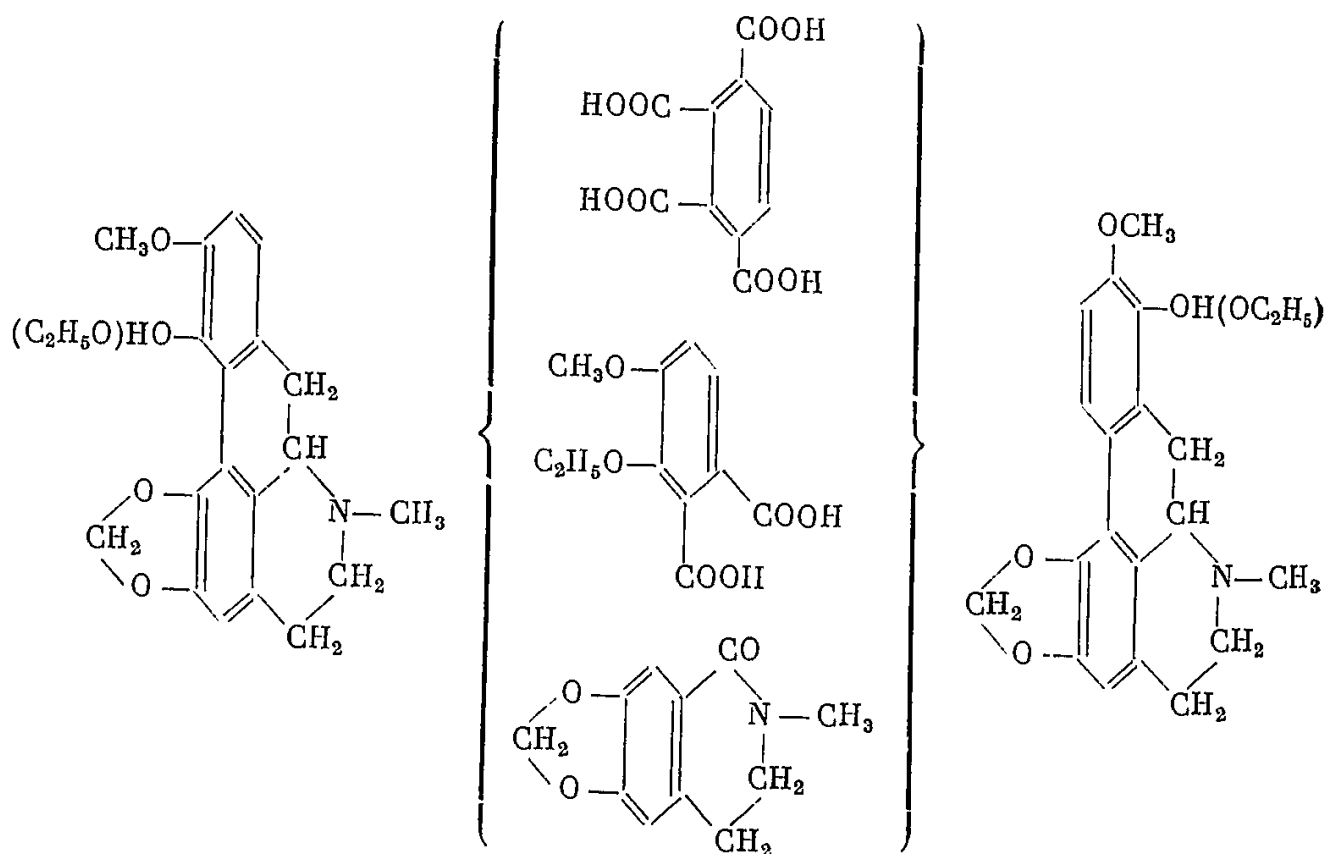
Это показывает, что гидроксильная и метоксильная группы стоят вместе во втором бензольном кольце, так как при образовании оксигидрастинина обе эти группы исчезают.

Далее, при окислении О-этилового эфира бульбокапнина была выделена 4-метокси-3-этоксibenзол-1,2-дикарбоновая кислота



Сопоставляя между собой формулы этих трех продуктов окисления, мы непосредственно приходим к выводу, что для бульбокапнина возможны только 2 следующие формулы:

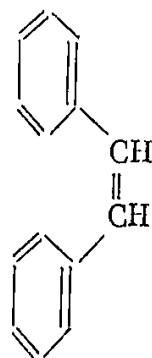
¹ Надо отметить, что Гадамер еще в 1911 г., на основании филогенетических соображений, предложил для этих групп как раз то расположение, которое позже (1928 г.) было строго доказано работами Шпета.



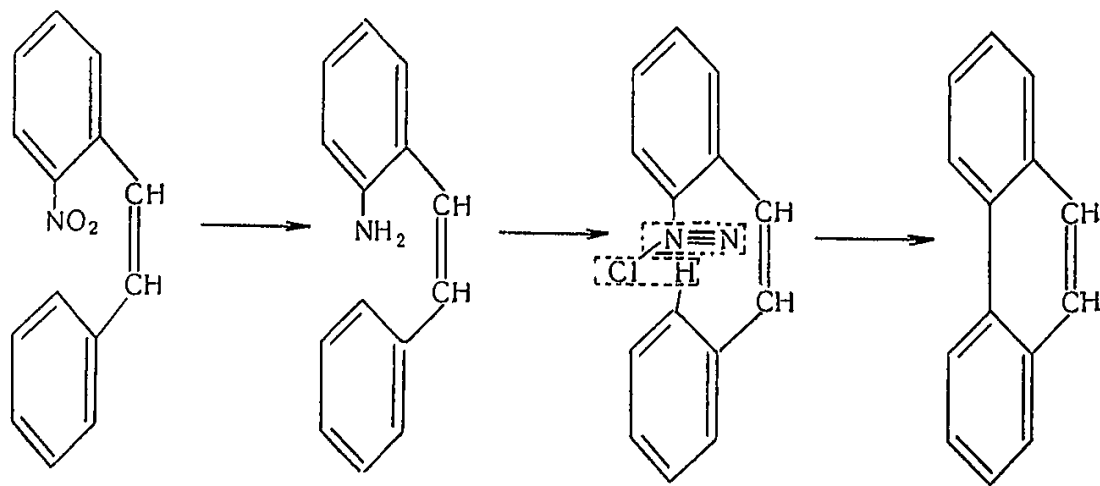
Окончательный выбор между этими двумя возможными формулами бульбокапнина был сделан на основании синтеза его метилового эфира.

Синтез *O*-метилового эфира бульбокапнина. Этот синтез представляет собой комбинацию синтеза изохинолина по Бишлеру — Напиральскому с синтезом фенантрена по Пшорру.

Последний заключается в том, что вещества типа

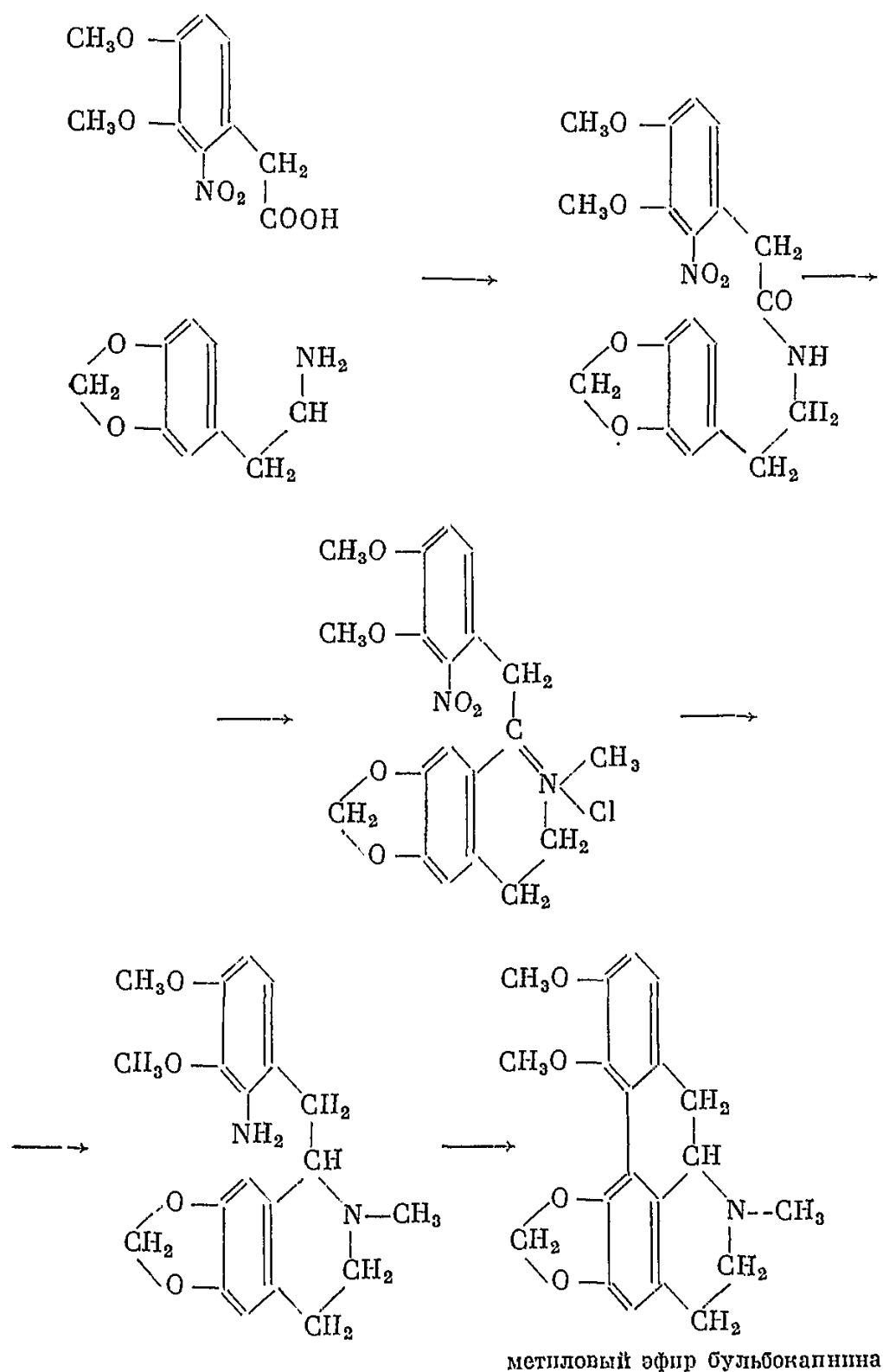


содержащие нитрогруппу в *o*-положении по отношению к цепи $—CH=CH—$, при восстановлении и диазотировании полученного амина переходят в производные фенантрена с замыканием нового кольца



Для синтеза О-метилбульбокапнина исходными продуктами послужили О-нитрогомвератровая кислота и гомопиперониламин, которые дали путем конденсации соответствующий амид.

При действии P_2O_5 этот амид циклизуется по реакции Бишлера—Напиральского с образованием соответствующего дигидроизохинолинового производного



Дальнейшее превращение этого вещества проходило по разобранной выше схеме: хлорметилат питропроизводного восстанавливался (при этом одновременно восстанавливается и изохинолиновое кольцо), амин диазотировался и нагревался с порошком металлической меди. Происходило выделение азота, и образовывалось вещество, по всем свойствам идентичное с метиловым эфиром бульбокапнина.

Так как положение метоксильных групп в исходном веществе известно, то этим определяется и их положение в синтетическом и природном продуктах.

Фармакологически свойства

Бульбокапнин оказывает сложное влияние на организм. Наиболее характерны вызываемая им у теплокровных животных кататоническая неподвижность и воскообразное окоченение тела. В связи с вызываемым им двигательным успокоением он предлагался для применения в медицинской практике при дрожательных параличах. Он усиливает слюно- и слезоотделение, вызывает рвоту. Уменьшает влияние адреналина на кровообращение.

2. КОРИТУБЕРИН $C_{19}H_{21}O_4N (+5H_2O)$

К о р и т у б е р и н был открыт в 1893 г. Добби и Лаудером, выделившими его из клубней *Corydalis cava* (Mill.) Schweig et Körte. В 1934 г. Манске показал, что коритуберин находится также в *Dicentra formosa* Walp. (сем. маковых — *Papaveraceae*), а в 1940 г. открыл его в *Corydalis nobilis* Pers. Исследованием коритуберина занимались главным образом Гадамер (1910—1912) и Шпет.

Физические свойства

Коритуберин кристаллизуется из воды с $5H_2O$ в бесцветных иглах или листочках, темп. пл. $243-244^\circ$, $[\alpha]_D = +282^\circ$ (в спиртовом растворе).

По своей растворимости коритуберин сильно отличается от всех прочих алкалоидов этой группы: так, он довольно хорошо растворим в горячей воде и спирте и почти нерастворим в эфире, бензоле и хлороформе; легкая растворимость в едких щелочах указывает на его фенольный характер.

Химические свойства и строение

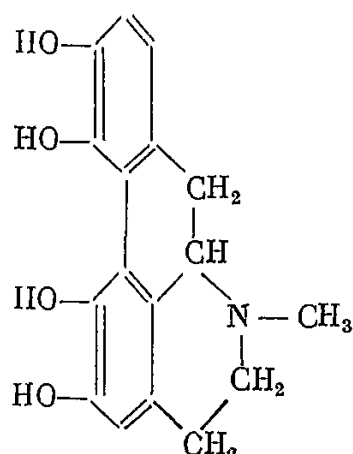
Коритуберин — довольно сильное третичное основание, содержащее метильную группу при азоте. Дает ряд кристаллических солей.

Два кислородных атома находятся в виде метоксильных, а два — в виде свободных фенольных гидроксильных групп.

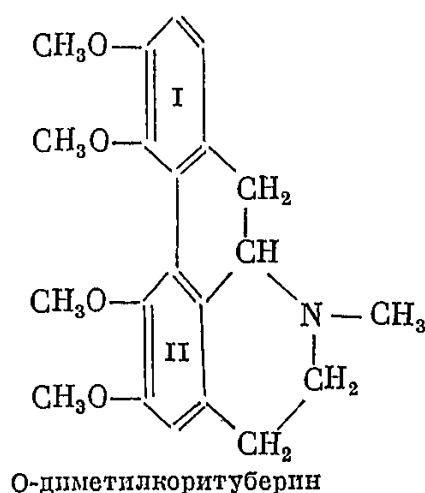
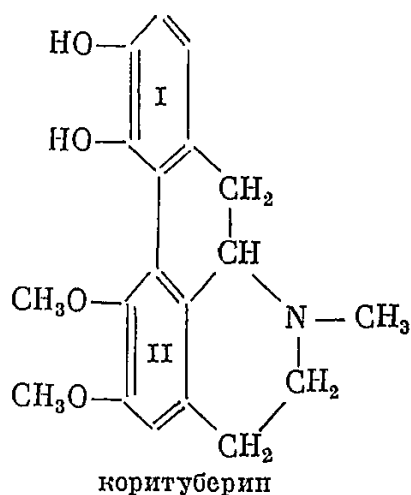
Строение коритуберина. Формула коритуберина $C_{19}H_{21}O_4N$ может быть развернута в виде $C_{17}H_{13}N(OH)_2(ONH_3)_2$ и очень близка к формуле бульбокапнина $C_{17}H_{13}N(OH)(ONH_3)(O_2CH_2)$. По отношению к бензоилхлориду он ведет себя совершенно аналогично апоморфину: на холоду получается дибензоильное производное, сохранившее еще основные свойства, тогда как при нагревании образуется трибензоильное производное, уже лишенное основных свойств.

При гофманском распаде диметилового эфира коритуберина $C_{17}H_{13}N(ONH_3)_4$ получается сначала нормальное дес-основание, иодметилат которого во второй стадии отщепляет триметиламин с образованием ненасыщенного безазотистого вещества $C_{20}H_{20}O_4$, которое при перегонке с цинковой пылью дает 8-этилфенантрен, идентичный с тем, который был получен тем же путем, исходя из бульбокапнина.

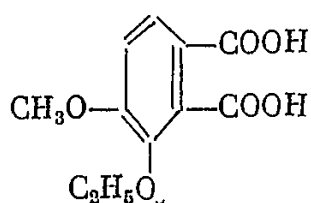
Все эти факты показывают, что структура коритуберина аналогична структуре бульбокапина и что оба они являются производными тетраоксиапорфина



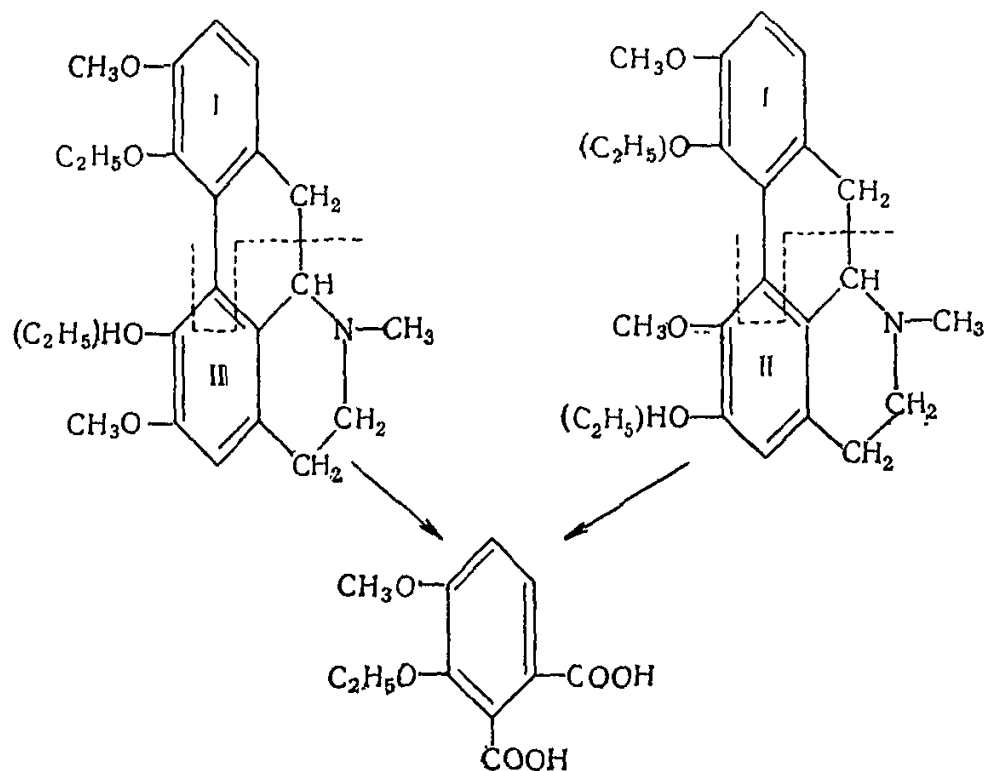
На основании этой аналогии Гадамер предложил для коритуберина и его диметилового эфира следующие формулы:



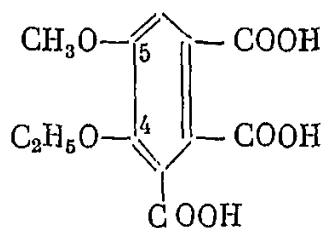
Синтез диметилового эфира коритуберина (см. ниже) показал, что предполагаемое расположение замещающих групп вполне правильно, но не решил, конечно, вопроса о положении, которое занимают фенольные гидроксилы. Этот вопрос был решен путем этилирования фенольных гидроксидов и окисления полученного эфира. Диэтиловый эфир коритуберина дал при этом 4-метокси-3-этокси-1,2-бензолдикарбоновую кислоту



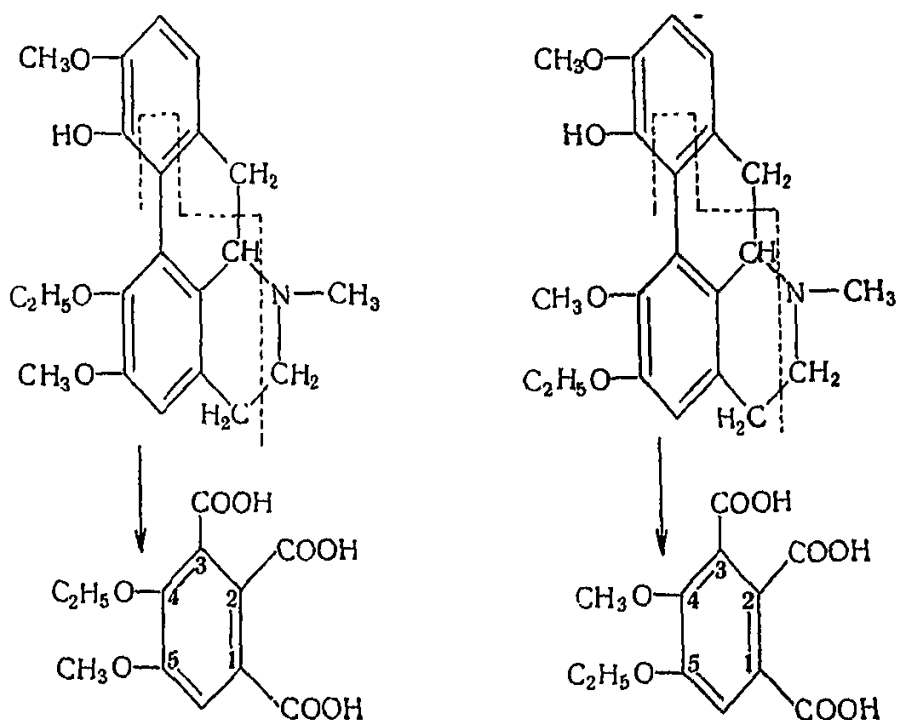
Отсюда ясно, что гидроксильные группы не стоят в одном и том же кольце, как в формуле Гадамера, а распределены по обоим кольцам. Получение кислоты такого строения определяет, очевидно, расположение групп в бензольном кольце (I), тогда как для кольца (II) остается еще выбор между двумя следующими формулами, которые обе могут привести к образованию такой кислоты (см. стр. 336).



Если коритуберин подвергать этилированию недостаточным количеством диазоэтана и полученную смесь моноэтиловых эфиров окислять, то удастся выделить 4-этоксн-5-метоксн-1,2,3-бензолтрикарбоновую кислоту¹.

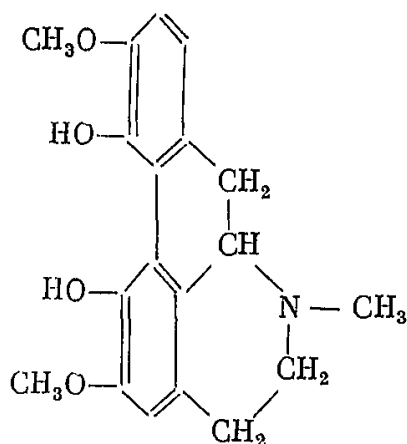


Ясно, что такая кислота может получиться только из вещества, строение которого выражается первой из написанных выше формул, так как вторая структура привела бы к изомерной 4-метоксн-5-этоксн-1,2,3-бензолтрикарбоновой кислоте



¹ Строение этой кислоты было установлено путем синтеза.

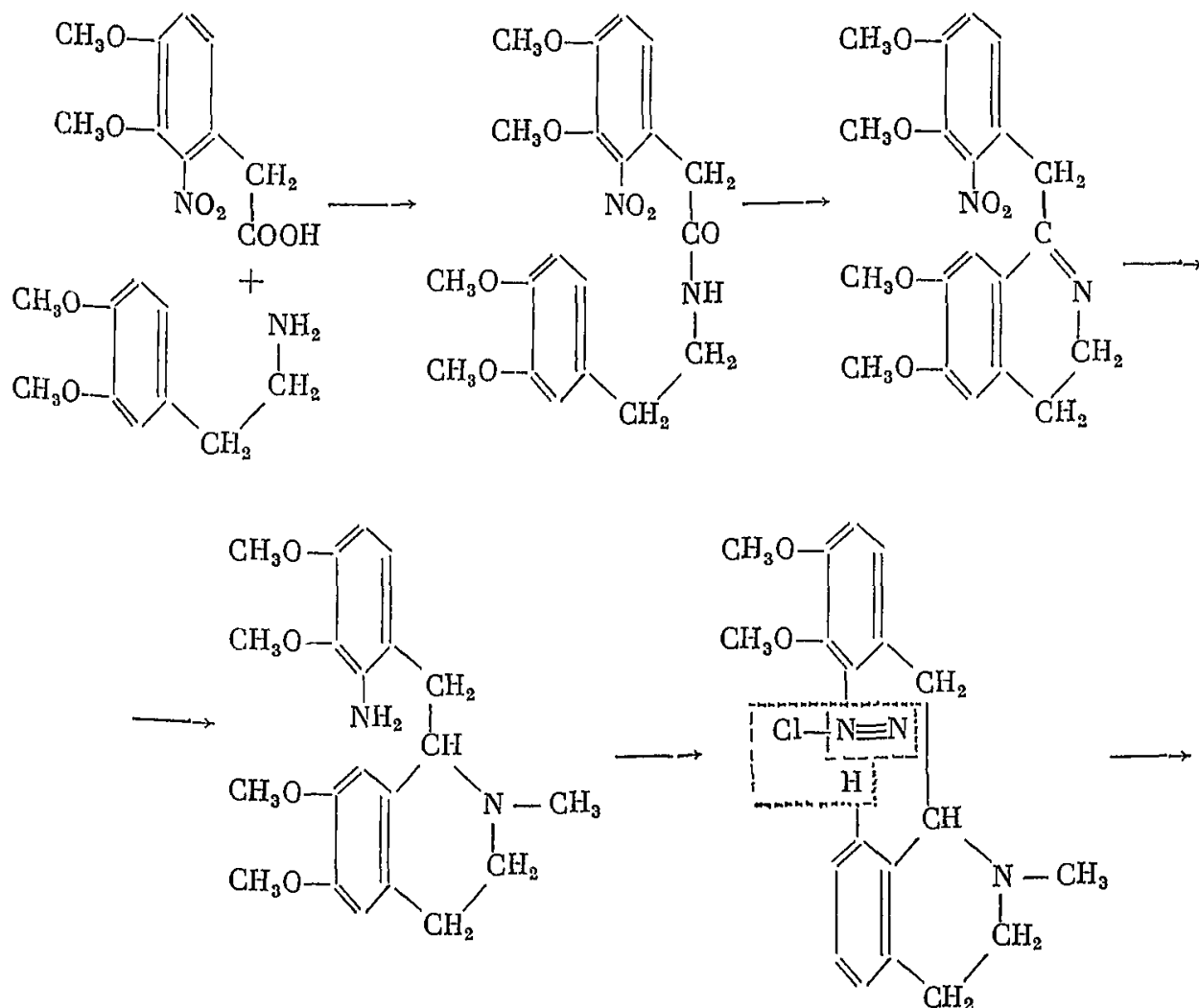
Таким образом, строение коритуберина выражается формулой

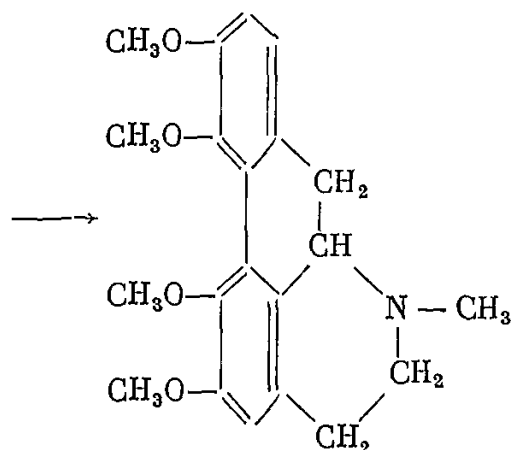


Мы видим на этом примере, что филогенетические соображения, на основании которых Гадамер предложил свою формулу и которые в случае бульбокапина привели к правильному выводу, в настоящем случае себя не оправдали. Это показывает, что к такого рода соображениям надо всегда относиться с большой осторожностью.

Синтез диметилового эфира коритуберина. Этот синтез был проведен почти одновременно (1928) Гулландом и Хэвортсом в Англии и Шпетом и Хроматка в Вене. Он совершенно аналогичен синтезу метилбульбокапина.

Исходными материалами являются о-нитрогомовератровая кислота и гомовератриамин, которые подвергаются сначала циклизации в изохинолиновое производное, а затем новой циклизации, ведущей к образованию фенантренового ядра





Фармакологические свойства

Коритуберин — судорожный яд; повышает рефлексорную возбудимость и вызывает судороги. Замедляет сердечную деятельность.

3. КОРИДИН И ИЗОКОРИДИН $C_{20}H_{23}O_4N$

К о р и д и н (правовращающий) был найден Мерком в 1892 г. в клубнях *Corydalis cava* (Mill.) Schweig. et Körte, тогда как и з о к о р и д и н был найден Ио Го только в 1929 г. в корейском виде *Corydalis ternata* Nakai. В этом растении, наряду с изокоридином, была также найдена левовращающая форма коридина.

В 1933—1934 гг. *d*-коридин был найден также в *Dicentra canadensis* Walp., *D. oregana* Eastwood и *D. eximia* (Ker.) Torr. (Манске), а в 1939 г. — в *Glaucium fimbriigerum* Boiss. (Р. А. Коновалова, С. Ю. Юнусов и А. П. Орехов). *d*-Изокоридин был выделен из *Dicentra canadensis* Walp., *Corydalis lutea* (L.) DC. и *C. platycarpa* Makino (Манске, 1939).

Выяснение их строения было сделано главным образом Шпетом.

Физические свойства

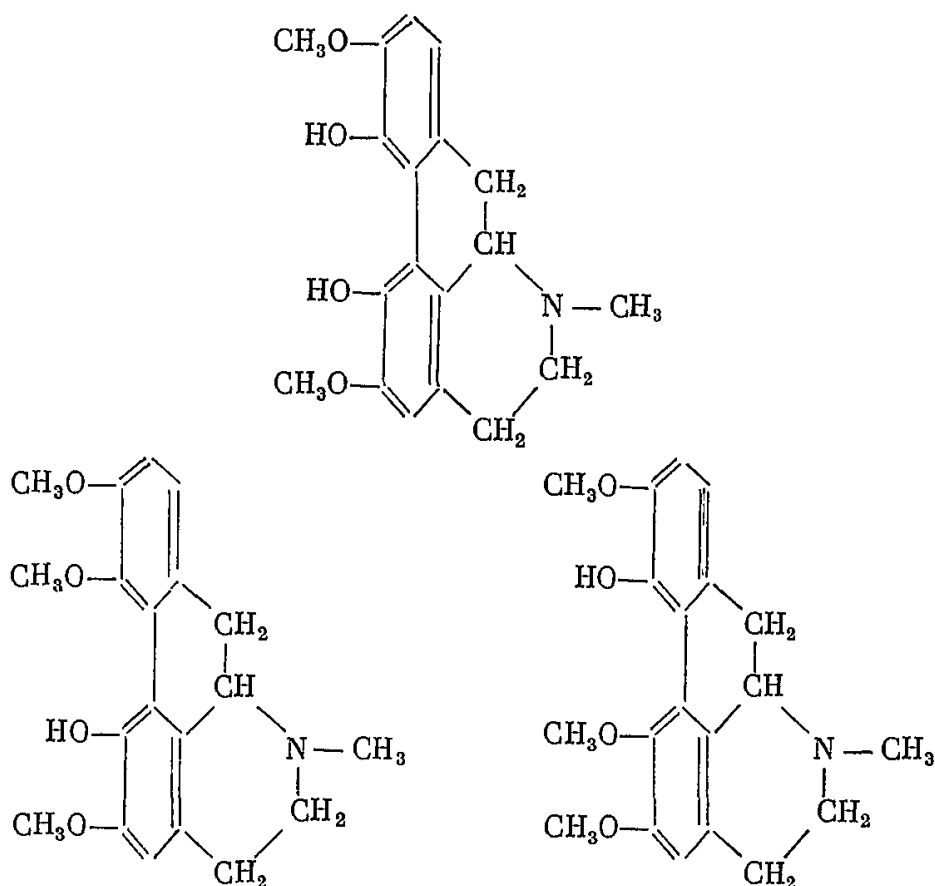
К о р и д и н — кристаллизуется из эфира в бесцветных иглах, темп. пл. $150-151^\circ$, $[\alpha]_D = +204^\circ$. Легко растворим в обычных органических растворителях; нерастворим в воде. Хлоргидрат нерастворим в хлороформе.

И з о к о р и д и н — кристаллизуется из этилацетата в призмах, темп. пл. 184° , $[\alpha]_D = +200^\circ$. Его хлоргидрат легко растворим в хлороформе.

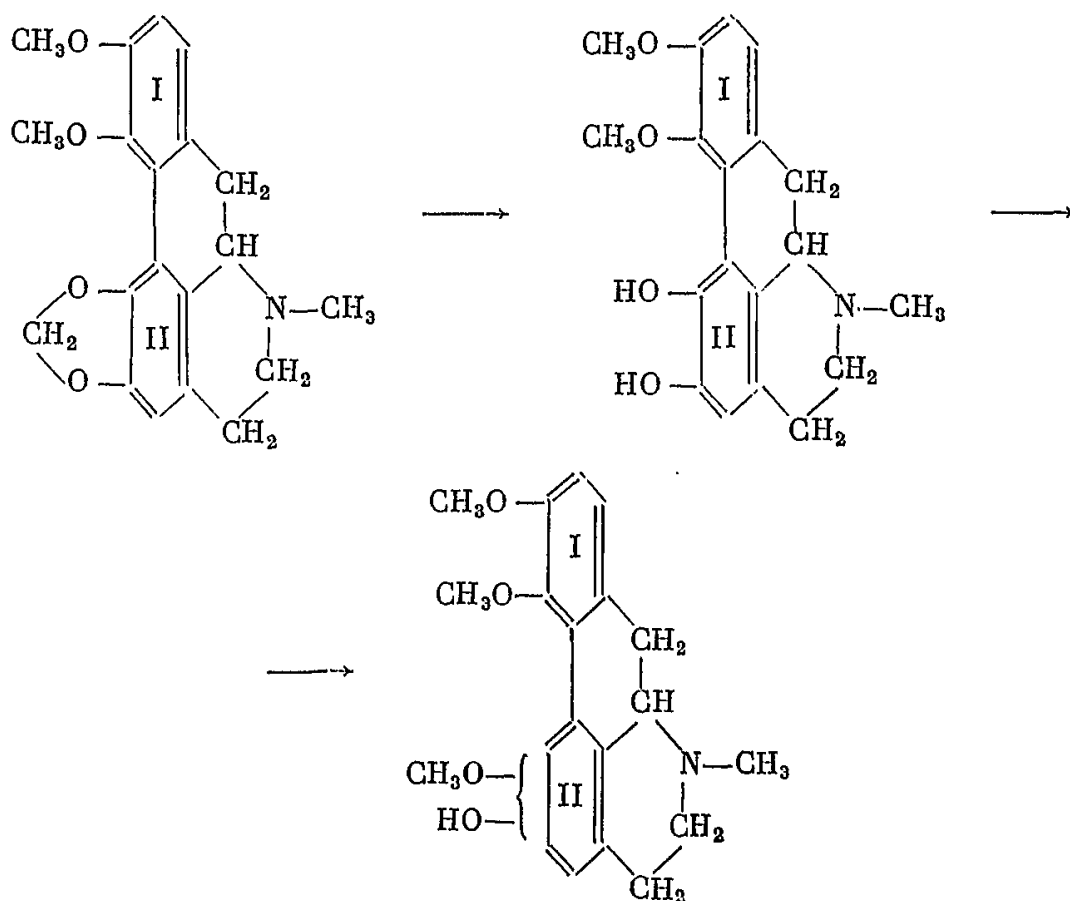
Химические свойства и строение

Коридин и изокоридин — довольно сильные третичные основания, содержащие N-метильную группу. Содержат три метоксильные и одну свободную гидроксильную группы фенольного характера.

Строение коридина и изокоридина. Оба эти алкалоида по своей структуре очень близки к коритуберину: с одной стороны, при их метилировании диазометаном получается диметиловый эфир коритуберина, а с другой стороны, при неполном метилировании коритуберина образуется смесь коридина и изокоридина. Исходя из доказанной уже формулы коритуберина, легко видеть, что частичное его метилирование может дать только два вещества, отличающиеся положением гидроксильной группы.

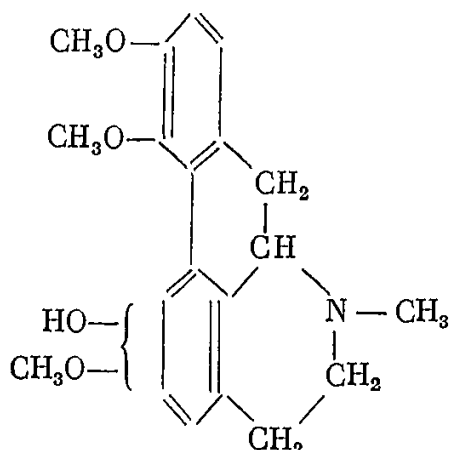


Для того чтобы установить, какая из этих формул соответствует коридину, а какая изокоридину, Шпет осуществил переход от бульбокапнина к веществу, в котором метилендиоксигруппа была заменена двумя метоксильными группами. Метилловый эфир бульбокапнина подвергался омылению серной кислотой и флороглюцином, а полученное фенольное основание — частичному метилированию диазометаном. Исходя из доказанной формулы бульбокапнина, этот переход изображается формулами

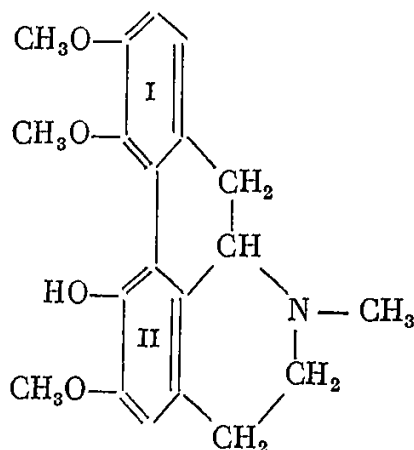


Образовавшееся вещество оказалось идентичным с коридином.

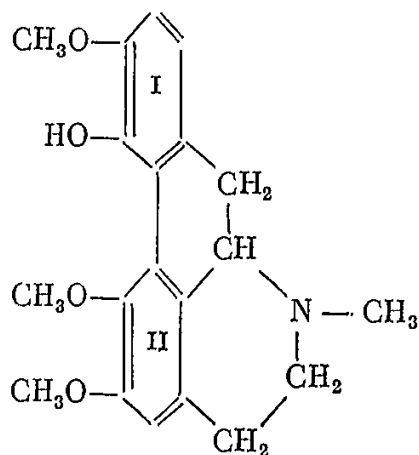
Таким образом, получение коридина из метилового эфира бульбокапнина доказывает, что в кольце (I) должны стоять две метоксильные группы, а гидроксильная группа должна стоять в кольце (II)



Так как в силу связи, существующей между коридином и коритуберином, третья метоксильная группа коридина должна стоять в положении 7, то ясно, что написанное выше соединение, получающееся при неполном метилировании омыленного бульбокапнина, должно иметь строение



Эти переходы ясно доказывают, что коридин должен иметь структуру, выражаемую формулой с гидроксильной группой в нижнем кольце, а для изокоридина остается формула с гидроксильной группой в верхнем кольце



Фармакологические свойства

К о р и д и н — успокаивает центральную нервную систему. Усиливает слюноотделение, вызывает тошноту и рвоту. Сердечная деятельность замедляется, кровяное давление снижается, дыхание угнетается. Мускулатура кишечника под влиянием алкалоида расслабляется.

И з о к о р и д и н — аналогичен по действию бульбокапнину и тоже вызывает кататоническое состояние.

4. АРТАБОТРИН $C_{20}H_{23}O_4N$ И СУАВЕОЛИН $C_{19}H_{21}O_4N$

Оба алкалоида выделены Сантосом [1] в 1933 г. из растения *Artabotrys suaveolens* Blume (сем. *Apocynaceae*), произрастающего на Филиппинских и Малайских островах.

Физические свойства

А р т а б о т р и н — образует орторомбические кристаллы, темп. пл. $185-186^\circ$, $[\alpha]_D = +194,8^\circ$ ($CHCl_3$). Дает кристаллический хлоргидрат, темп. пл. $226-227^\circ$.

С у а в е о л и н — плавится при 232° , $[\alpha]_D = +164^\circ$ ($CHCl_3$).

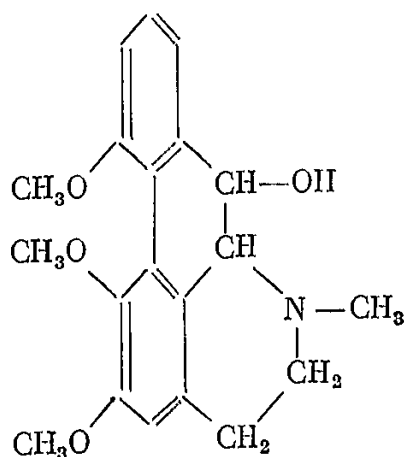
Химические свойства и строение

А р т а б о т р и н — содержит три метоксильные группы, одну гидроксильную, легко ацетилируемую и трудно метилируемую, и одну метилимидную группы.

При действии хлоругольного эфира на артаботрин получается неактивное вещество $C_{20}H_{22}O_4N(COOC_2H_5)$, что характерно для алкалоидов апорфина.

После первой стадии гофманского распада подметилата артаботрина образуется дес-основание, которое при окислении азотной кислотой не дает меллофановой кислоты. Последняя обычно образуется при окислении дес-оснований алкалоидов апорфинового ряда. После второй стадии гофманского распада выделяется триметиламин и получается безазотистое соединение $C_{19}H_{18}O_4$ — триметоксиоксивинилфенантрен, темп. пл. $115-116^\circ$.

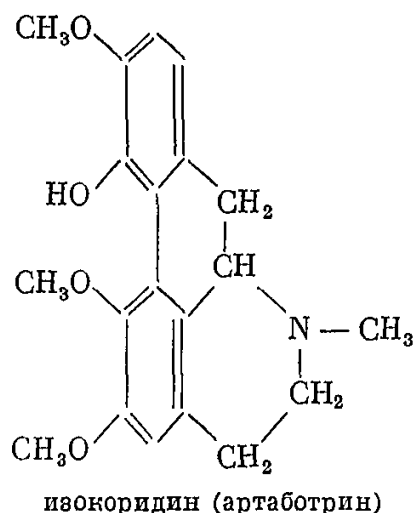
При окислении артаботрина $KMnO_4$ образуется монокарбоновая лактонокислота $C_{11}H_{10}O_6$, содержащая две метоксильные группы. На основании указанных данных для артаботрина Барджером [2] предложено не вполне доказанное строение 10-окси-4,5,6-триметоксиапорфина



В последнее время было твердо установлено [3], что артаботрин имеет нормальное строение апорфина. Это было доказано получением меллофановой кислоты без всяких трудностей при окислении уретана артаботрина.

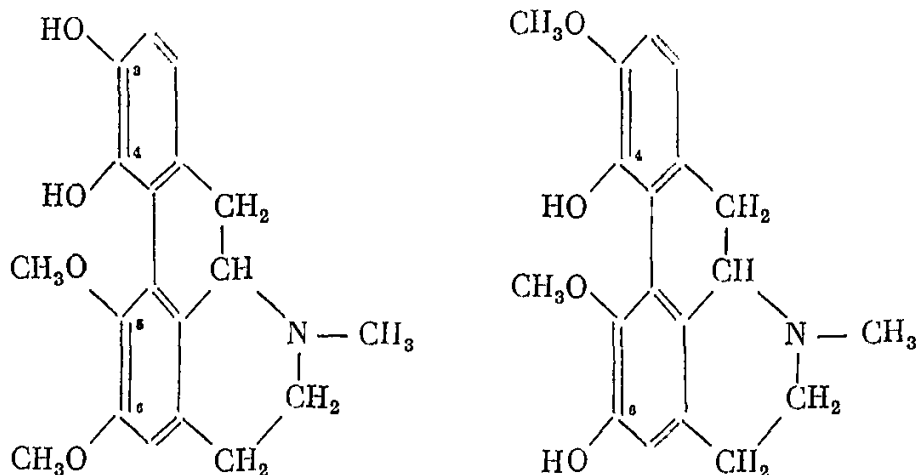
Факт получения меллофановой кислоты исключает для гидроксильной группы в артаботрине положение 10. В настоящее время известно, что апорфиновые алкалоиды, содержащие 4 заместителя, могут быть отнесены или к группе алкалоидов типа глауцина (2,3,5,6), или типа коритуберина (3,4,5,6). При непосредственном сравнении артаботрина и изокоридина смешанная проба обоих алкалоидов не давала депрессии. Таким

образом, артаботрин оказался идентичным с изокоридином, для которого установлено строение



Суавеолин — фенольное основание; содержит две гидроксильные и две метоксильные группы. Дает с диазометаном метиловый эфир, идентичный с метиловым эфиром артаботрина.

Суавеолин дает положительную реакцию Пелагри, указывающую на отсутствие заместителя в п-положении к гидроксильной группе, поэтому можно предположить, что фенольный гидроксил находится у углеродного атома 4. Так как суавеолин не идентичен с коритуберином (4,5-диокси-3,6-диметоксиапорфином), то для него остается строение 3,4-диокси-5,6-диметокси- или 4,6-диокси-3,5-диметоксиапорфина



Л и т е р а т у р а

1. A. Santos, Reyes. Univ. Philipp. Nat. Appl. Sci. Bull., 2, 407 (1933) (C., 1933, II, 1359).
2. G. Barger, L. Sargent. J. Chem. Soc. 991 (1939).
3. E. Schlittler, H. Huber. Helv. Chim. Acta, 35, 111 (1952).

5. ГЛАУЦИН $C_{21}H_{25}O_4N$ И ГЛАУЦЕНТРИН $C_{20}H_{23}O_4N$

Глауцин был получен (в загрязненном виде) Пробстом в 1839 г. В чистом виде его получил впервые Р. Фишер, выделивший его из надземных частей *Glaucium luteum* (из семейства маковых). Позже (1933—1943) присутствие обоих алкалоидов было доказано (Манске) в некоторых видах *Dicentra*, а именно: *Dicentra eximia* (Ker.) Torr., *D. oreana* Eastwood,

D. formosa Walp. Глауцин был найден так же в *Corydalis ternata* Nakai, *Glaucium flavum* Crantz. и *G. serpiei* Heldr., относящихся к тому же семейству.

Физические свойства

Г л а у ц и н — кристаллизуется в бесцветных ромбических призмах, темп. пл. $119-120^\circ$, $[\alpha]_D = +113^\circ$. Рацемический глауцин (синтетический) имеет темп. пл. $137-139^\circ$ и при помощи виннокислой соли может быть расщеплен на оптически активные компоненты. Глауцин трудно растворим в бензоле и воде, легче в эфире, очень легко в спирте и хлороформе. Дает хорошо кристаллизующиеся соли, например хлоргидрат, темп. пл. 235° . Очень характерна растворимость этой соли в хлороформе.

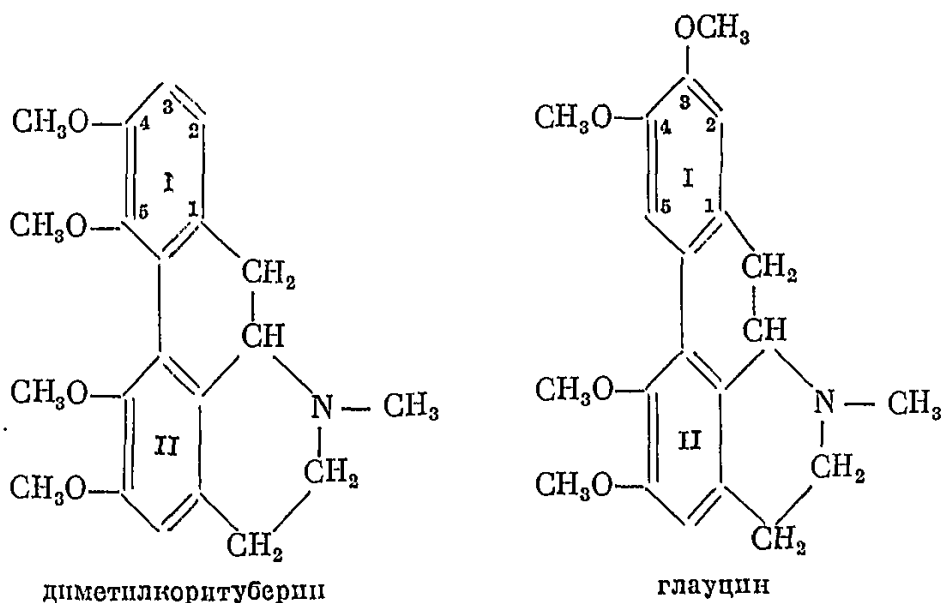
Г л а у ц е н т р и н — плавится при 148° , дает кристаллический хлоргидрат, темп. пл. $237-238^\circ$ (с разлож.).

Химические свойства и строение

Г л а у ц и н — довольно сильное третичное основание, имеющее N-метильную группу. Все кислородные атомы находятся в виде метоксильных групп.

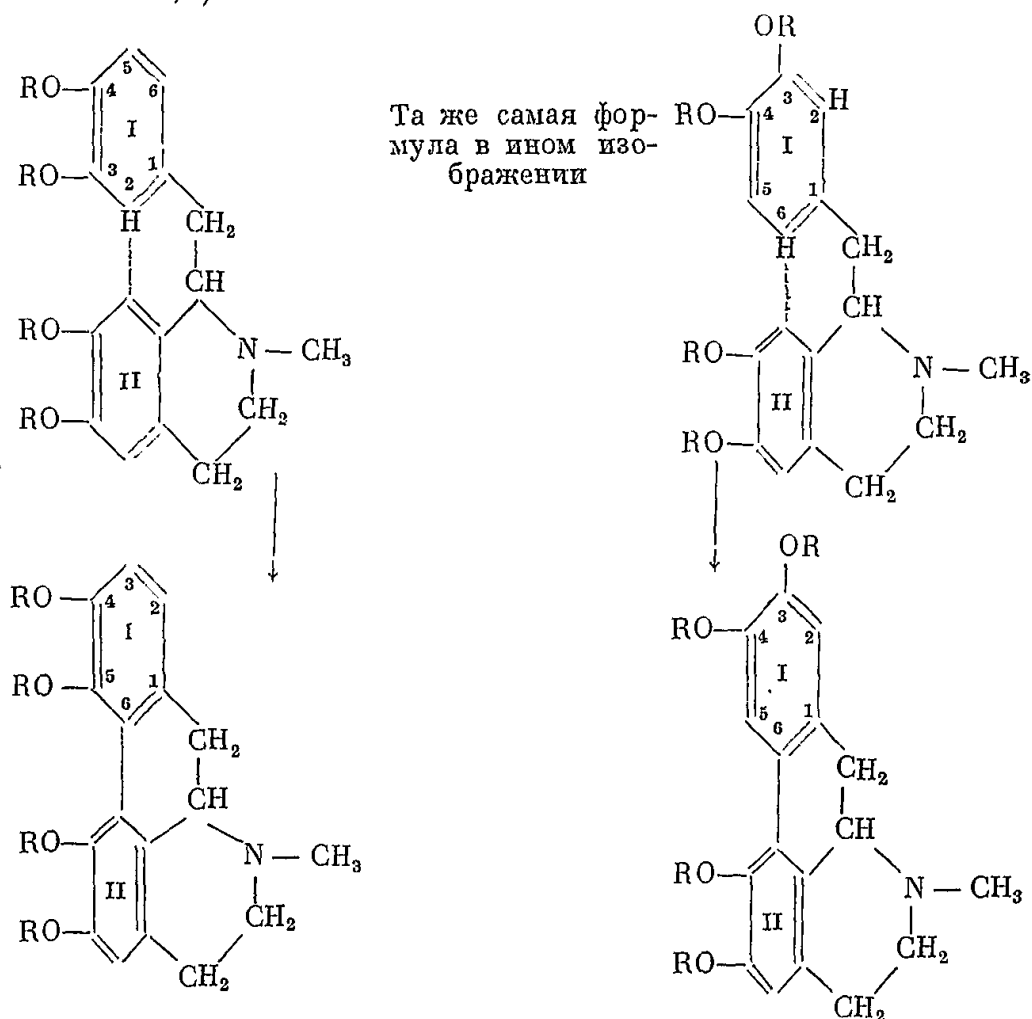
Строение и синтез глауцина. Глауцин интересен тем, что строение его было выведено Гадамером исключительно на основе биогенетических соображений, без всякой почти аналитической обработки, и было затем непосредственно проверено путем синтеза, доказавшего правильность этих теоретических соображений.

Исходя из того факта, что глауцин не идентичен с диметилowym эфиром коритуберина, строение которого точно установлено, и допуская далее, что он принадлежит к ряду апорфина и что расположение замещающих групп в бензольном кольце (II) одинаково с коритуберином, Гадамер сделал вывод, что метоксильные группы в кольце (I) глауцина должны занимать положение 3,4, а не 4,5, как в коритуберине

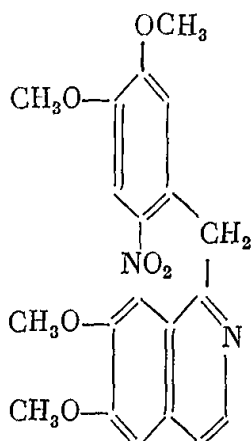


В самом деле, если допустить, что эти вещества образуются в растении путем циклизации одного и того же бензилизохинолинового производного, то легко видеть, что такая циклизация (с образованием фенантренового кольца) может идти в двух направлениях, в зависимости от того, какой из двух атомов водорода бензольного кольца (I) — второй или шестой при этом участвует в циклизации.

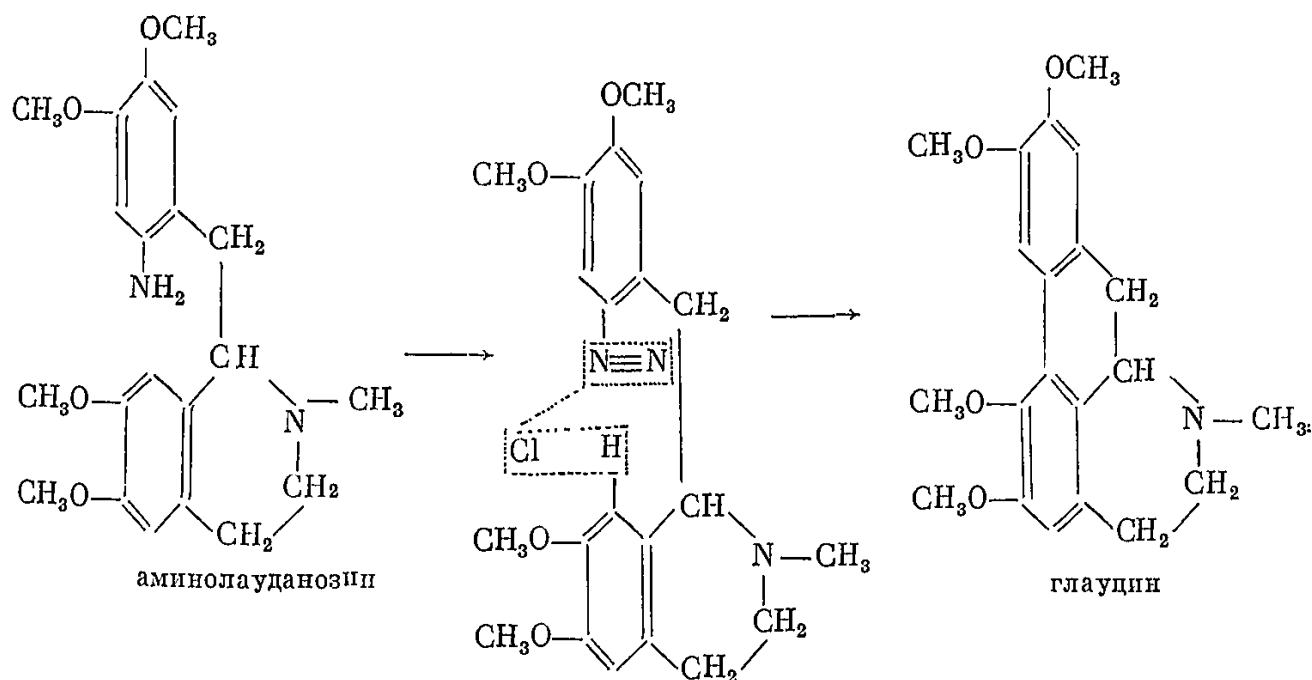
В результате можно прийти как к типу глауцина (заместители в положении 3,4), так и к типу бульбокапнина и коритуберина (заместители в положении 4,5)



Синтез такого вещества облегчался тем, что изохинолиновое производное соответствующего строения было уже известно. Это есть не что иное, как нитропапаверин, получаемый непосредственным нитрованием папаверина

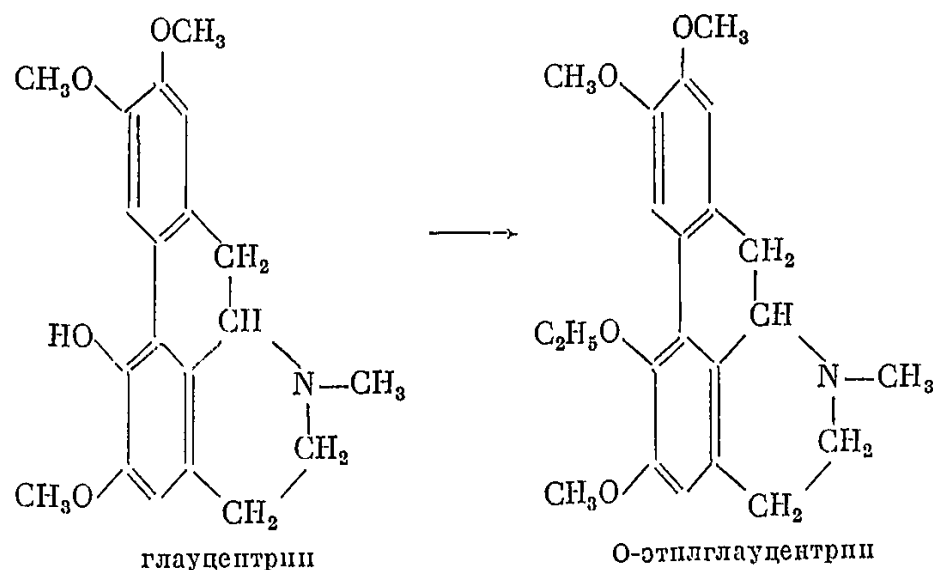


Путем метилирования и восстановления из него было получено соответствующее аминотетрагидроизохинолиновое производное (аминолаудазин), из которого путем диазотирования и разложения диазосоединения порошком металлической меди получился рацемический глауцин



Строение глауцентрина [1]. Глауцентрин — фенольное основание, содержит одну гидроксильную и три метоксильных группы. При метилировании диазометаном переходит в *d*-глауцин. Следовательно глауцентрин представляет собой О-деметилглауцин.

Вопрос о положении гидроксильной группы был разрешен путем синтеза 2,3,6-триметокси-5-этоксипорфина. Правый антипод этого вещества оказался идентичным с О-этилглауцентрином, полученным из природного глауцентрина. Отсюда следует, что О-этилглауцентрин и сам глауцентрин имеют строение, выраженное следующими формулами:



Л и т е р а т у р а

1. R. M a n s k e и сотр. J. Am. Chem. Soc., 73, 3751 (1951).

Фармакологические свойства

Глауцин вызывает у животных легкое наркотическое состояние, которое прерывается эпилептиформными припадками. Угнетает сердечную деятельность.

6. ТАЛИКМИДИН $C_{20}H_{23}O_4N$ И ТАЛИКМИН $C_{21}H_{23}O_5N$

Из корней растения василистника малого — *Thalictrum minus* L. (сем. лютиковых — *Ranunculaceae*), встречающегося на северных склонах Кураминского хребта, С. Ю. Юнусов и Н. Н. Прогрессов [1] выделили в 1948 г. алкалоиды таликмидин и таликмин.

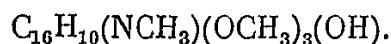
Физические свойства

Т а л и к м и д и н — кристаллизуется из петролейного эфира, темп. пл. 192—193°, $[\alpha]_D = -84,5^\circ$ (C_2H_5OH). Легко растворим в хлороформе, спирте, ацетоне, труднее — в эфире, бензоле, нерастворим в воде и щелочах. Дает кристаллический подгидрат, темп. пл. 222—226° (с разлож.), подметилат, темп. пл. 217—217,5°.

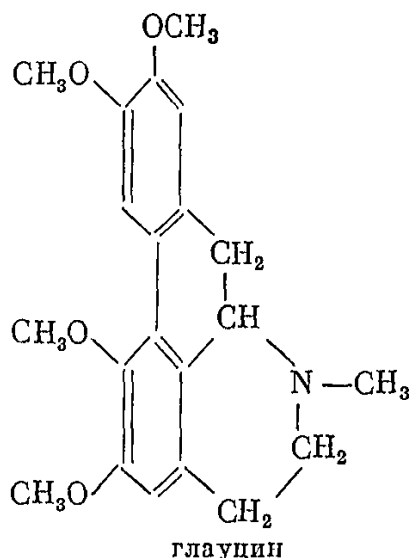
Т а л и к м и н — кристаллизуется из метанола, темп. пл. 137—138°, $[\alpha]_D = +255,3^\circ$. Легко растворим в хлороформе, спирте и ацетоне, труднее — в эфире, бензоле, нерастворим в воде и щелочах. Дает кристаллический подгидрат, темп. пл. 210—215° (с разлож.), бромгидрат, темп. пл. 258—260°.

Химические свойства и строение

Т а л и к м и д и н — третичное основание; содержит N-метильную группу. Кислородные атомы находятся в нем в виде трех метоксильных и одной гидроксильной группы фенольного характера. Его формулу можно, следовательно, развернуть в виде



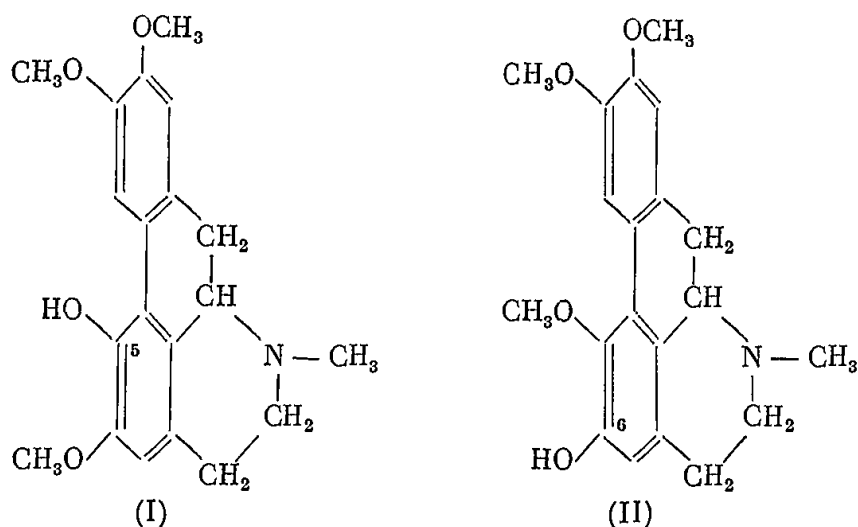
Строение таликмидина. При метилировании свободного фенольного гидроксила таликмидина получается O-метилталикмидин, по всем своим свойствам оказавшийся идентичным с алкалоидом глауцином и O-диметилболдином, строение которых нами уже было показано



Таким образом, для таликмидина мы имеем строение глауцина с заменой метоксильной группы на гидроксильную.

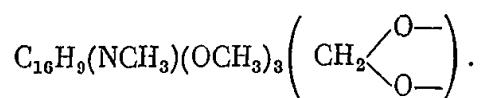
Тот факт, что при окислении таликмидина $KMnO_4$ получается м-гемипиновая кислота, говорит о том, что две метоксильные группы занимают в нем положение 2,3.

Таким образом, гидроксильная группа может занимать только положение 5 или 6, и для таликмидина остается выбор между двумя формулами (I) и (II):

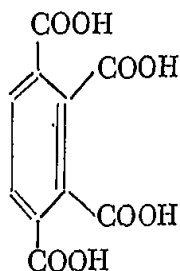


Однако положение 5 для гидроксильной группы исключается, так как таликмидин не идентичен с глауцентрином, имеющим строение, выраженное формулой (I). Следовательно, для гидроксильной группы в таликмидине остается положение 6. Отсюда вытекает, что таликмидин имеет строение 2,3,5-метокси-6-оксиапорфина—формула (II).

Т а л и к м и н — третичное основание. Содержит группу $>NCH_3$. Два атома кислорода находятся в виде метилendioкси-группы, три остальных — в виде метоксильных групп. Формула его может быть развернута в

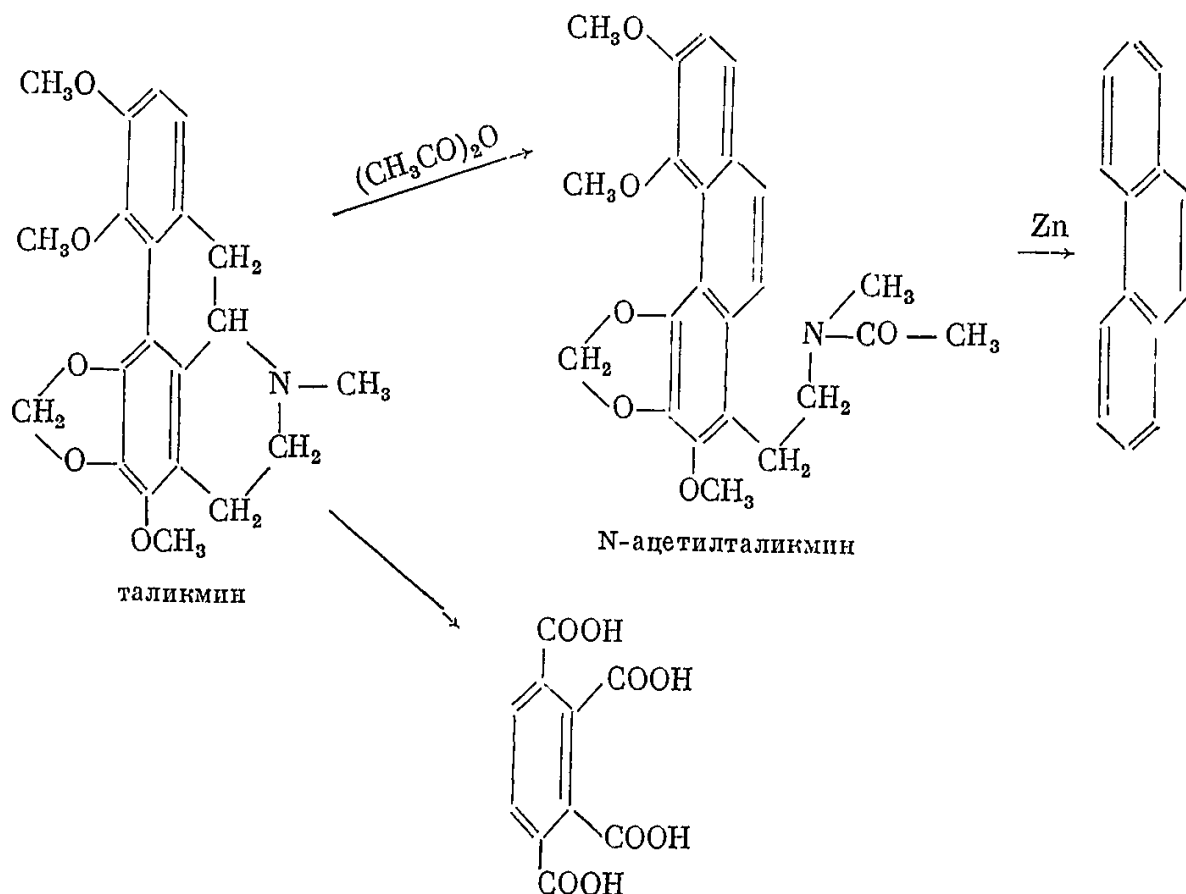


Строение таликмина. При действии хлористого ацетила получается вещество, оптически неактивное, не обладающее основными свойствами, превращающееся при окислении в тетракарбоновую кислоту, идентичную с меллофановой кислотой



При перегонке с цинковой пылью N-ацетилталикмина получается фенантрен.

После двукратного повторения гофманского распада подметилата таликмина выделяется триметиламин, и получается безазотистое вещество $C_{20}H_{18}O_5$, темп. пл. 185—186°. Полученные данные указывают на принадлежность таликмина к производным апорфина. На основании некоторых теоретических соображений для таликмина и его продуктов распада предложены следующие ориентировочные формулы:



Таким образом, из растения семейства лютиковых — *Ranunculaceae* впервые выделены алкалоиды — производные апорфина. Один из них, таликмин, является первым представителем пятизамещенного апорфина.

Л и т е р а т у р а

1. С. Ю. Юнусов, Н. Н. Прогрессов. Журн. общ. химии, 20, 1151 (1950); Докл. АН Узб. ССР, 23 (1951).

7. ДИЦЕНТРИН $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$

Дицентрин был открыт Хейллем в 1903 г. в корнях *Dicentra formosa* Walp. Позже его присутствие было доказано и для других видов *Dicentra*, а именно: *D. pusilla* Sieb. and Zucc., *D. eximia* (Ker.) Torr и *D. oregana* Eastwood.

Физические свойства

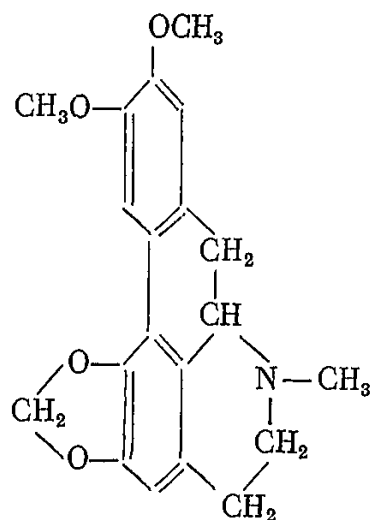
Дицентрин кристаллизуется из спирта в призмах, темп. пл. 168—169°, $[\alpha]_D = +64^\circ$ (CHCl_3). Рацемический дицентрин (синтетический) имеет темп. пл. 178—179°. Довольно легко растворим в обычных растворителях, почти нерастворим в воде и едких щелочах. Дает ряд кристаллических солей, из которых хлоргидрат отличается малой растворимостью в воде и может служить для отделения дицентрина от других алкалоидов. Особенно характерна растворимость этого хлоргидрата в хлороформе.

Химические свойства и строение

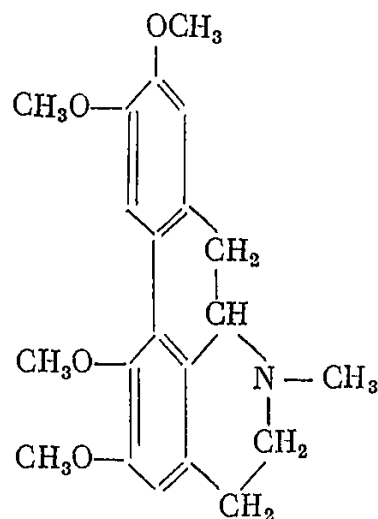
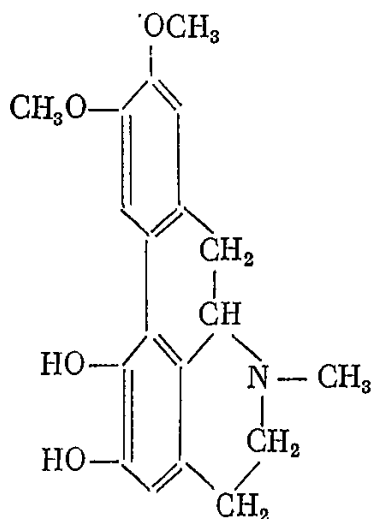
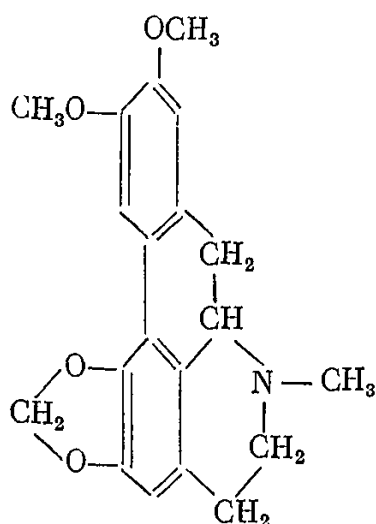
Дицентрин — довольно сильное третичное основание, имеющее группу $>\text{NCH}_3$. Два кислородных атома находятся в виде метоксильных групп, а два — в виде метилendioкси-группы.

Строение дицентрина. Близость свойств дицентрина и глауцина привели Гадамера к гипотетической формуле для первого алкалоида,

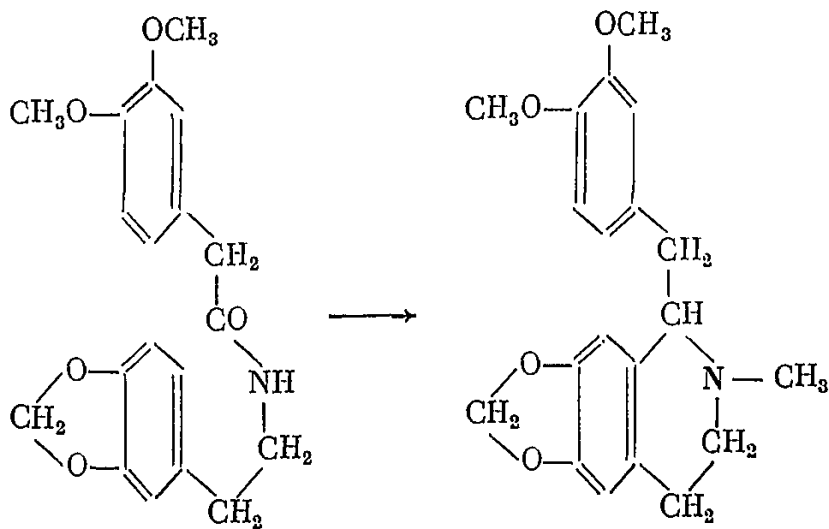
построенной по тому же типу, с заменой двух метоксильных одной метилендиокси-группой, т. е.



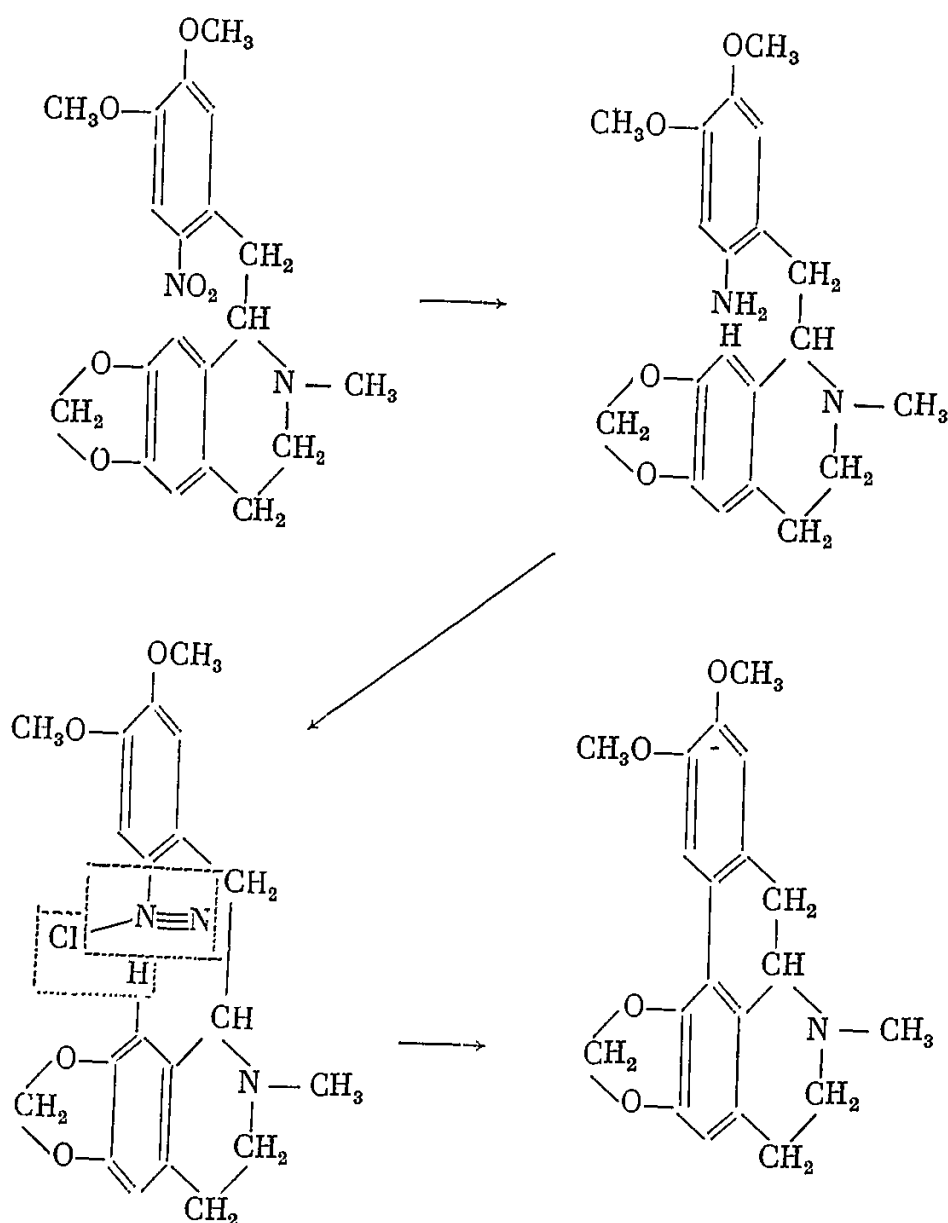
Это предположение было доказано тем, что удалось реализовать переход от дицентрина к глауцину (Осада, 1928). Нагреванием с серной кислотой и флороглюцином метилендиокси-группа дицентрина была омылена, а полученное фенольное основание метилировалось диазометаном. Полученное вещество оказалось идентичным с глауцином



Однако прежде, чем было проведено это доказательство структуры, Перкин и его сотрудники (1926) осуществили *синтез дицентрина*, пользуясь неоднократно уже разбиравшимся нами методом Пшорра, исходя из диметоксибензилметилендиокситетрагидроизохинолина (полученного из гомопиперопиламина и гомовератровой кислоты)



Это вещество подвергалось нитрованию, а полученное нитросоединение восстанавливалось, диазотировалось и разлагалось нагреванием в присутствии металлической меди



Полученный таким образом рацемический дицентрин мог быть при помощи его виннокислой соли расщеплен на оптически активные компоненты, причем правовращающая форма оказалась совершенно идентичной с природным алкалоидом.

8. ДОМЕСТИЦИН И ИЗОДОМЕСТИЦИН $\text{C}_{10}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{N}$

Эти алкалоиды были выделены Китасато в 1926 г. из *Nandina domestica* Thunb.

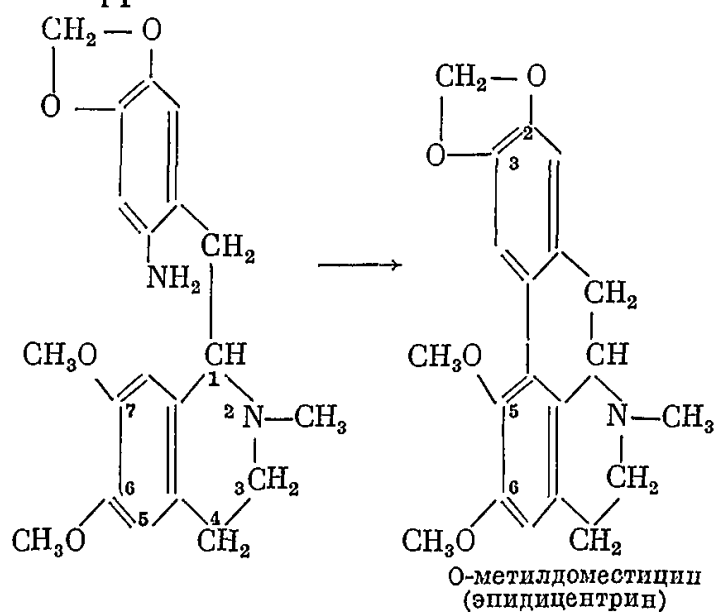
Физические свойства

Доместицин — кристаллизуется из метилового спирта, темп. пл. $115-117^\circ$, $[\alpha]_D = +60,5^\circ$.

Изодомицицин — аморфное основание, темп. пл. 85° , дает кристаллический хлоргидрат.

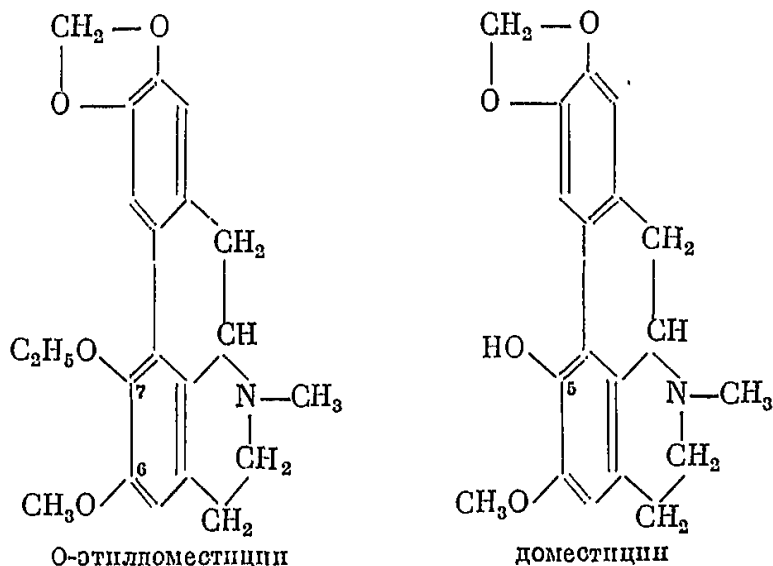
Химические свойства и строение

Д о м е с т и ц и н — содержит одну метоксильную, одну метилендиокси- и одну гидроксильную группу фенольного характера. Дает с диазометаном О-метиловый эфир, темп. пл. 139° , $[\alpha]_D = +101,7^\circ$ (CHCl_3), идентичный с *d*-эпидицентрином. Последний получен расщеплением синтетического *dl*-эпидицентрина при помощи виннокислой соли на оптически активные антиподы. Синтез эпидицентрина осуществлен обычным путем из 6,7-диметокси(6'-амино-1-пиперонил)-2-метилтетрагидроизохинолина по реакции Пшорра



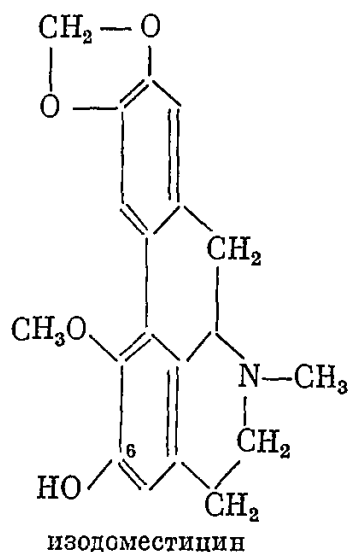
Для решения вопроса о положении фенольного гидроксила был проведен синтез этилового эфира доместицина из 6-метокси-7-этоксиди(6'-амино-1-пиперонил)-2-метилтетрагидроизохинолина. Полученный таким образом синтетический О-этилдоместицин расщеплялся на антиподы, при этом *d*-этиловый эфир оказался идентичным с природным *d*-О-этилдоместицином. Следовательно, гидроксильная группа в доместицине должна занимать то же положение 5, что и этоксильная группа в этиловом эфире доместицина.

Отсюда следует, что этилдоместицин и сам доместицин имеют строение, выраженное формулами



И з о д о м е с т и ц и н — при метилировании дает метиловый эфир, темп. пл. $138-139^\circ$, идентичный с метиловым эфиром доместицина, тогда как этиловый эфир изодоместицина имеет темп. пл. 82° , а этиловый эфир

доместицина темп. пл. 126° , что может быть обусловлено различием в положении гидроксильной группы; следовательно, гидроксильная группа изодоместицина может занимать положение 6



9. ЛАУРОТЕТАНИН $C_{19}H_{21}O_4N$

Лауротетанин находится в тропических растениях семейства лавровых — *Lauraceae*, главным образом в коре *Litsea citrata* Blume.

Позже в этом растении был обнаружен также и второй, близкий к нему алкалоид, N-метиллауротетанин $C_{20}H_{23}O_4N$.

Физические свойства

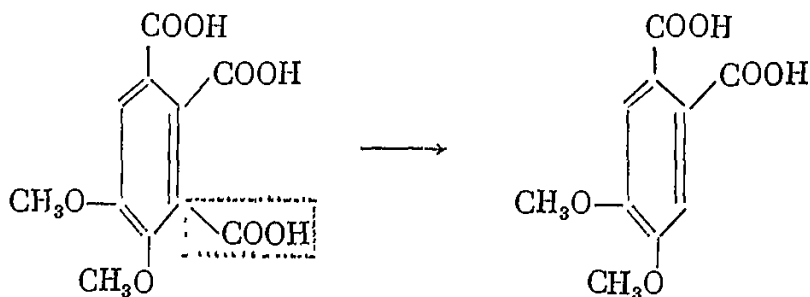
Лауротетанин — кристаллизуется из ацетона с одной молекулой воды и плавится при 125° , $[\alpha]_D = +98,5^{\circ}$. Дает ряд кристаллических солей.

N-метиллауротетанин — имеет темп. кип. $205-215^{\circ}$ (0,01 мм).

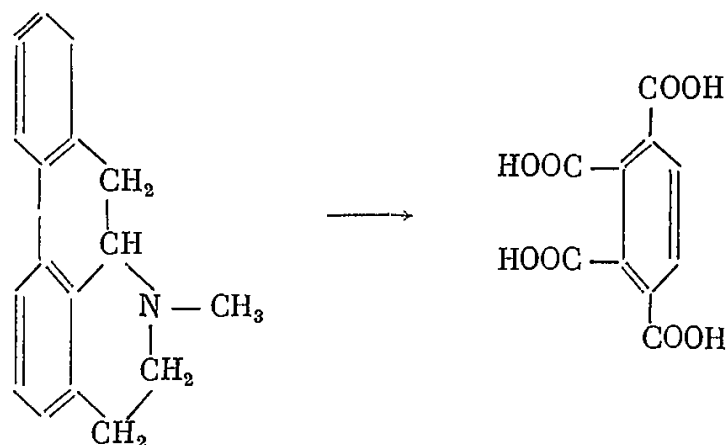
Химические свойства и строение

Лауротетанин является вторичным основанием и содержит три метоксильные и одну гидроксильную группу фенольного характера. Его формулу можно, следовательно, развернуть так: $C_{16}H_{10}(CH_3O)_3(OH)(NH)$.

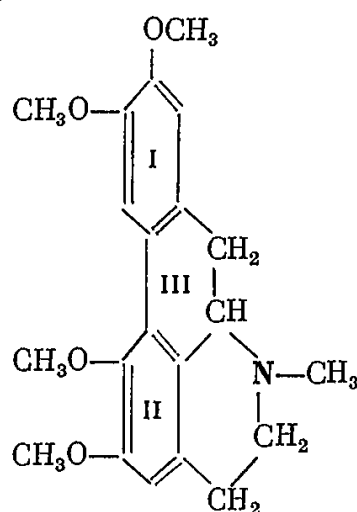
При окислении лауротетанина образуется 1,2-диметоксибензол-3,4,5-трикарбоновая кислота, при нагревании теряющая CO_2 и переходящая в м-гемипиновую кислоту



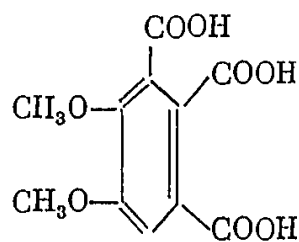
Это показывает, что из трех метоксильных групп две стоят в одном и том же бензольном кольце. Далее, при энергичном окислении лауротетанина азотной кислотой образуется меллофановая (1,2,3,4-бензолтетракарбоновая) кислота, что характерно для алкалоидов ряда апорфина



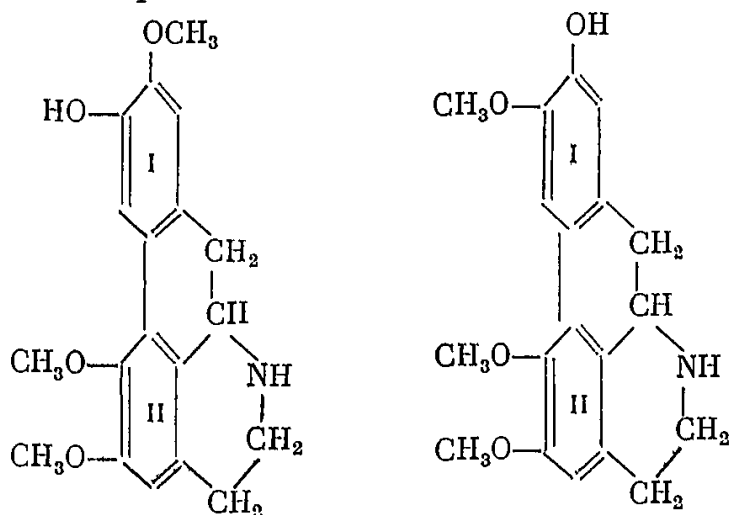
Связь лауротетанина с другими алкалоидами этого ряда обнаружилась при его метилировании. Метилируя как фенольный гидроксил его, так и вторичный азот, получаем вещество $C_{21}H_{25}O_4N$, идентичное с алкалоидом глауцином, строение которого уже установлено и выражается формулой



Так как лауротетанин дает при окислении уже упомянутую трикарбоновую кислоту

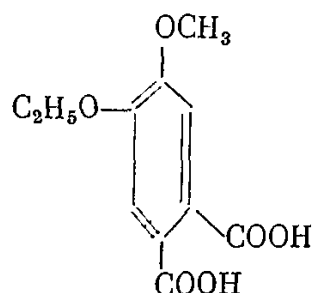


происходящую, очевидно, от кольца (II), то ясно, что две метоксильные группы должны стоять в бензольном кольце (II), а фенольный гидроксил — в кольце (I). Таким образом, для лауротетанина мыслимы две формулы

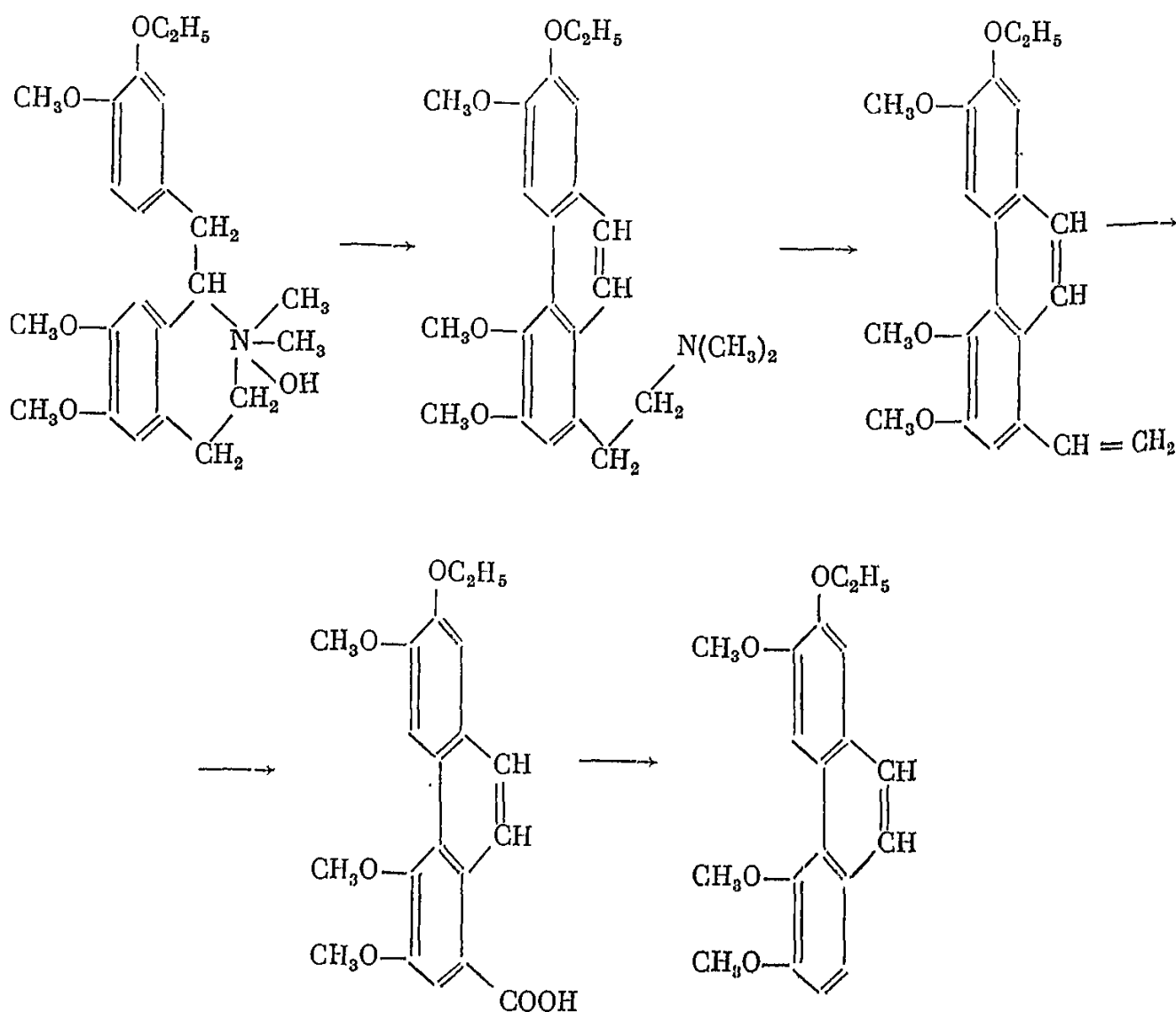


отличающиеся только расположением метоксильных и гидроксильных групп в бензольном кольце (I).

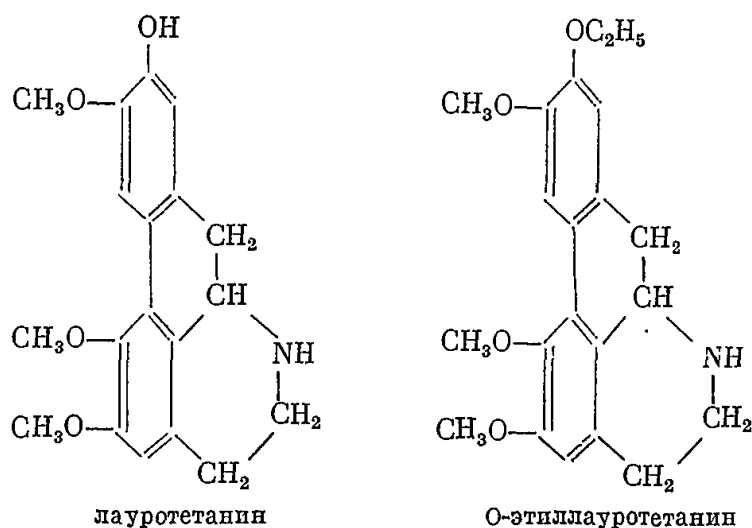
Далее, лауротетанин был подвергнут этилированию диазоэтаном и окислению; при этом получилась, как и следовало ожидать, метилэтил-норметагемипиновая кислота



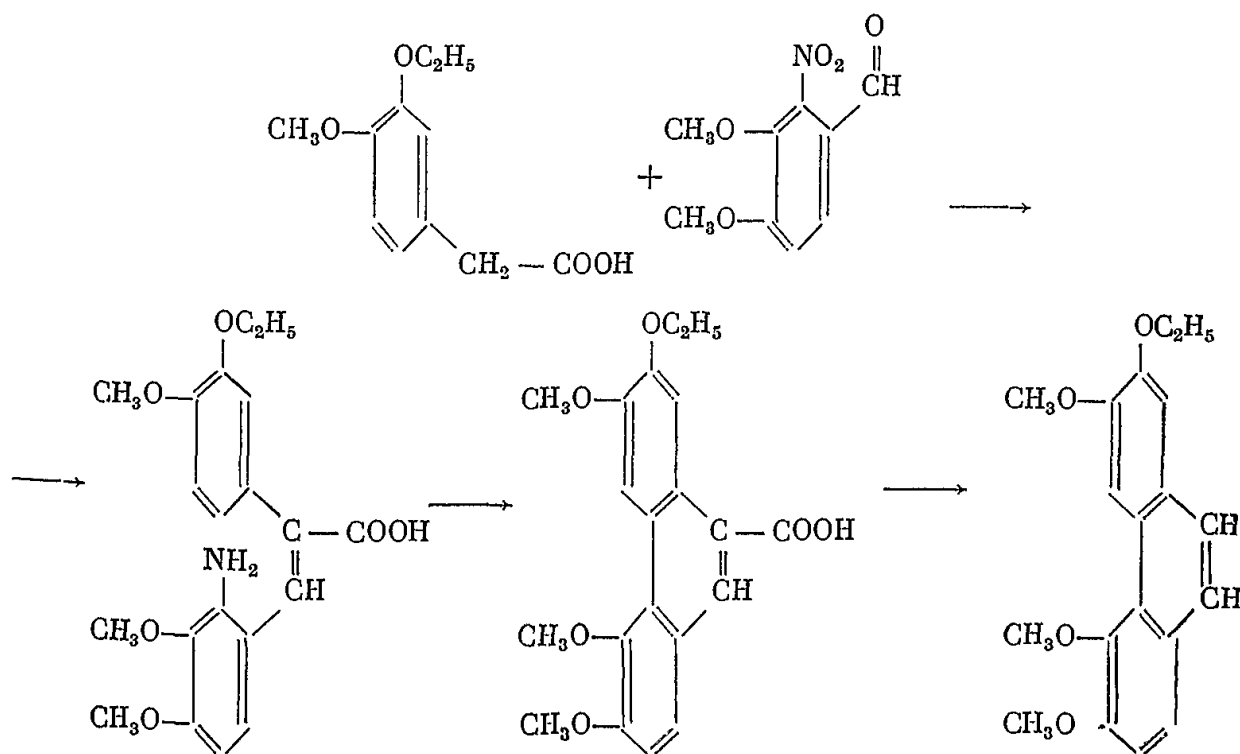
Этот результат еще не позволяет сделать выбора между обеими формулами, так как эта кислота может, очевидно, получиться из обоих изомеров. Поэтому О-этиллауротетанин был подвергнут гофманскому распаду, который после второй стадии привел к замещенному винилфенантрону; последний был окислен в соответствующую кислоту, из которой отщеплением CO_2 получился этокситриметоксифенантрен, который был идентифицирован с 2-этокси-3,5,6-триметоксифенантреном, полученным синтетическим путем



Отсюда вытекает, что этиллауротетанин и сам лауротетанин имеют строение, выражаемое формулами



Синтез 7-окси-3,4,6-триметоксифенантрена был сделан по следующей схеме:



10. БОЛДИН $C_{10}H_{21}O_4N$

Болдин был выделен Бургуэном и Верном в 1872 г. из листьев южноамериканского растения *Boldea fragrans* Gray (синон. *Pneumis boldus* Molina) (сем. монимиевых—*Monimiaceae*) и изучался главным образом Варнатом.

Физические свойства

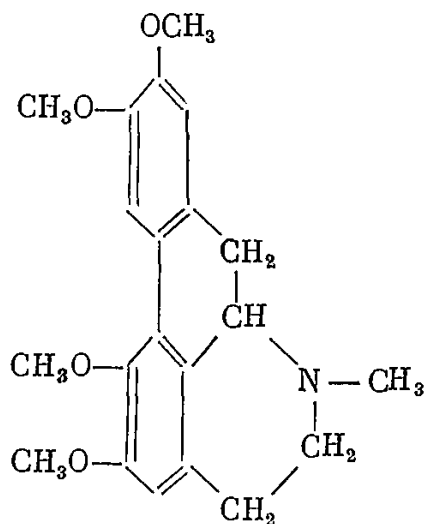
Болдин — аморфный порошок; из хлороформа может быть получен в виде кристаллов, содержащих кристаллизационный $CHCl_3$. Темп. пл. $161-163^\circ$, $[\alpha]_D = +72,6^\circ$ ($CHCl_3$). Вращает вправо. Трудно растворим в воде и эфире, легко растворим в других органических растворителях. Растворяется в щелочах. С кислотами кристаллических солей не дает.

Химические свойства и строение

Болдин является третичным основанием, содержащим N-метильную группу.

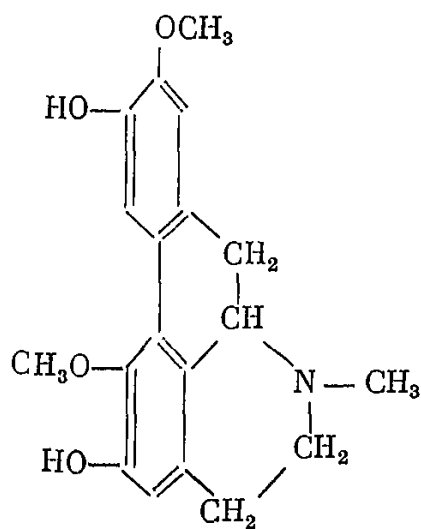
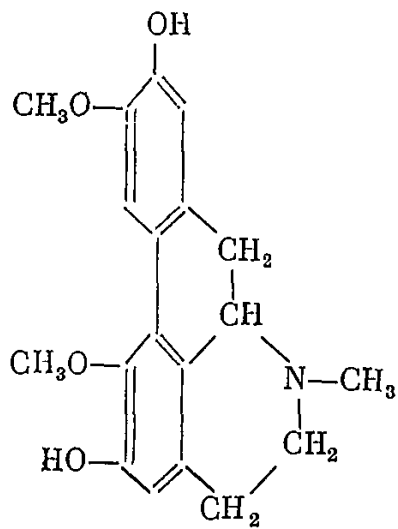
Кислородные атомы находятся в болдине в виде двух метоксильных и двух гидроксильных групп фенольного характера.

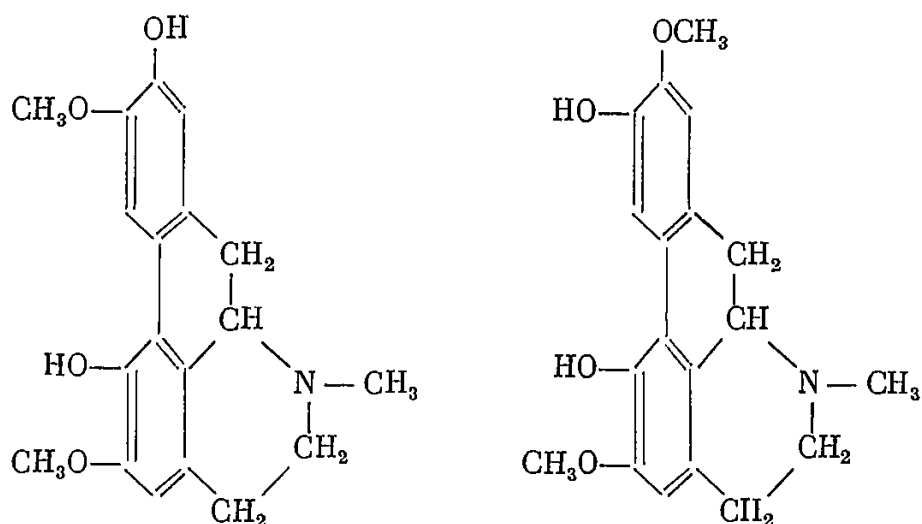
Строение болдина. При метилировании свободных гидроксильных групп получается O-диметилболдин, который по всем своим свойствам оказался идентичным с алкалоидом глауцином, строение которого нами уже разобрано



Таким образом, в болдине мы имеем ту же основную структуру с заменой двух метоксильных групп на гидроксильные группы. При этом, очевидно, возможен ряд изомеров.

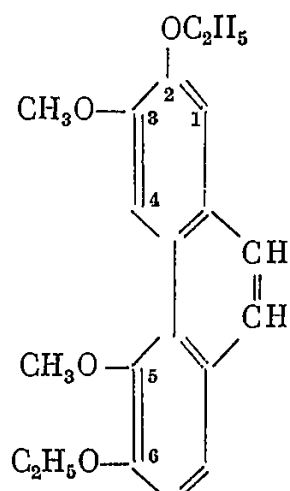
Тот факт, что при окислении болдина не удалось получить ни гемипиновой, ни какой-либо другой бензолкарбоновой кислоты (а только щавелевую кислоту), говорит за то, что оба бензольных кольца легко разрушаются. Так как при окислении таких веществ в первую очередь разрушаются кольца, имеющие свободные гидроксильные группы, а те, в которых имеются только метоксильные группы, сохраняются, то становится вероятным, что в болдине свободные гидроксильные группы распределены в обоих бензольных кольцах. Это ограничивает число возможных формул болдина до четырех.



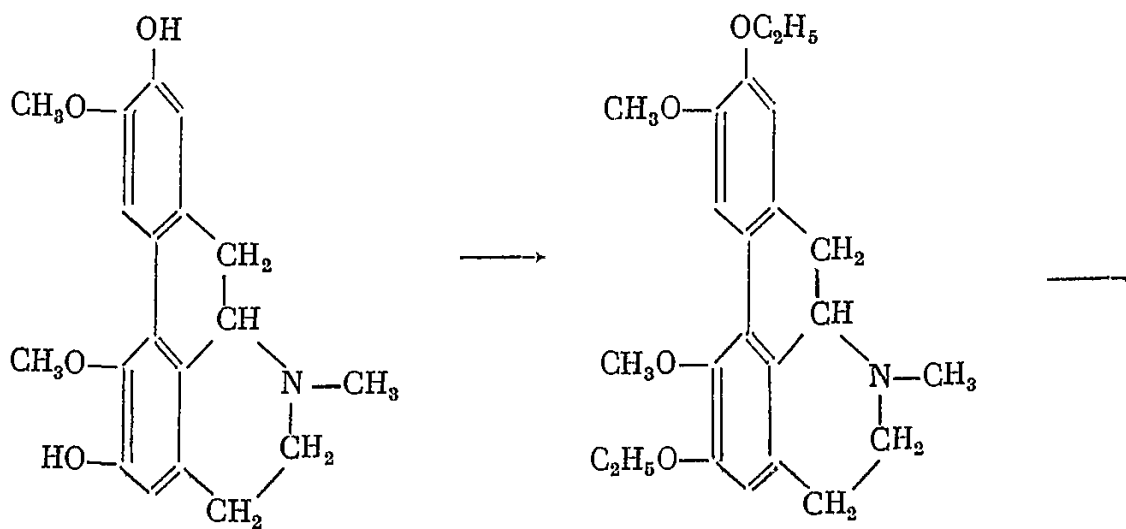


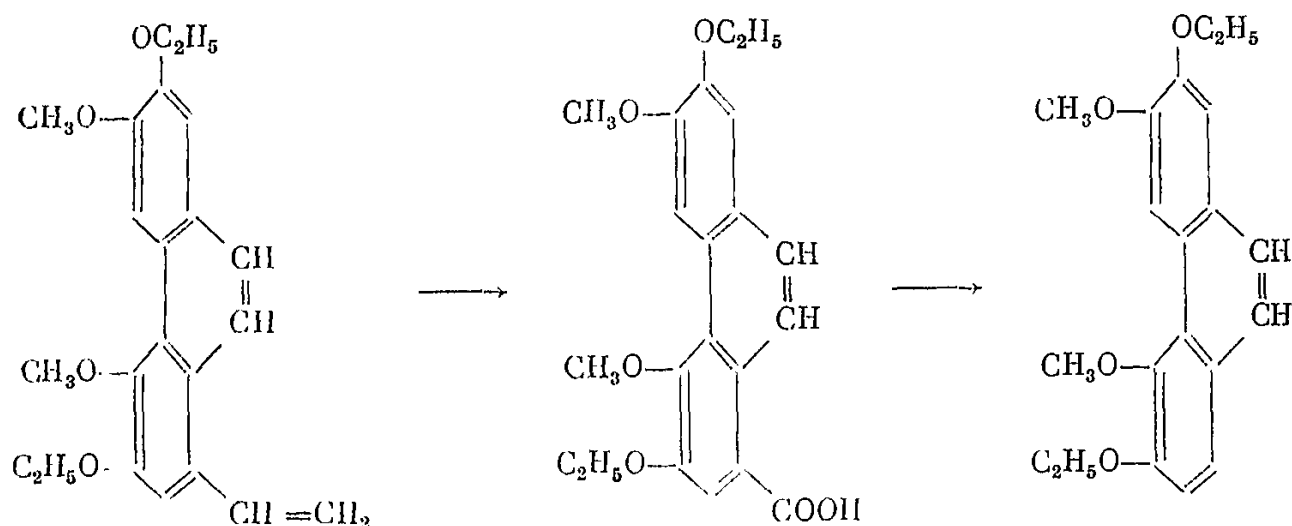
Для решения вопроса о положении гидроксильных групп болдин этилировался диазоэтаном и подвергался гофманскому распаду. После 2-й стадии получился диэтоксидиметоксивинилфенантрен, который окислялся по месту двойной связи, а полученная кислота декарбоксилировалась нагреванием с хинолином и металлической медью.

Полученный таким путем диметоксидиэтоксифенантрен оказался идентичным с синтетическим 3,5-диметокси-2,6-диэтоксифенантеном



Отсюда вытекает, что гофманский распад диэтилболдина протекает по следующей схеме, и, следовательно, сам болдин имеет строение, выражаемое формулой





14. ЛАУРЕЛИН $C_{19}H_{19}O_3N_3$, ЛАУРЕПУКИН $C_{18}H_{17}O_4N$
И ПУКАТЕИН $C_{18}H_{17}O_3N$

(Алкалоиды *Laurelia Novae-Zelandae*)

Из коры растения *Laurelia Novae Zealandae* A. Cunn. (сем. *Monimiaceae*), встречающегося на о. Новой Зеландии (местное название «пукатеа»), Астон в 1910 г. выделил три кристаллических алкалоида:

1. Л а у р е л и н.
2. Л а у р е п у к и н.
3. П у к а т е и н.

Физические свойства

Л а у р е л и н — кристаллизуется из эфира в табличках, темп. пл. 97° , $[\alpha]_D = -98,5^\circ$. Очень чувствителен к действию света. Очень слабое основание.

Л а у р е п у к и н — кристаллизуется из хлороформа + эфир в иглах, темп. пл. $230-231^\circ$, $[\alpha]_D = -222^\circ$ ($CHCl_3$) или $[\alpha]_D = -252^\circ$ (C_2H_5OH); очень светочувствителен. Растворим в щелочах и карбонатах, нерастворим в безводных растворителях.

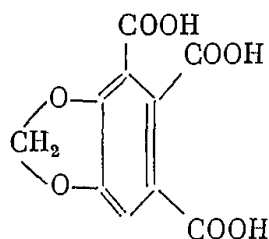
П у к а т е и н — кристаллы, темп. пл. 200° , $[\alpha]_D = -220^\circ$ (C_2H_5OH). Растворим в щелочах и в хлороформе, трудно растворим в спиртах, нерастворим в воде. Дает хорошо кристаллизующиеся соли.

Химические свойства и строение

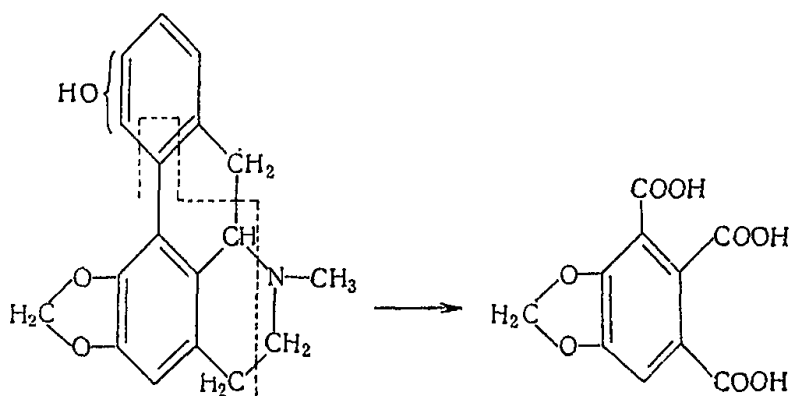
П у к а т е и н — содержит одну метилендиокси-группу, одну свободную гидроксильную группу фенольного характера и группу $>NCH_3$. При действии C_6H_5COCl на холоду получается О-бензоильное производное, тогда как при нагревании с этим реактивом происходит присоединение двух молекул C_6H_5COCl с образованием нейтрального продукта. Действие $ClCOOC_2H_5$ тоже приводит к образованию нейтрального вещества. Эти реакции совершенно аналогичны тем, с которыми мы уже познакомились при бульбокапнине и других алкалоидах, и характерны для ряда апорфина.

Принадлежность пукатеина к этому ряду была подтверждена еще тем, что при окислении продукта его конденсации с $(ClCOOC_2H_5)_2$ азотной

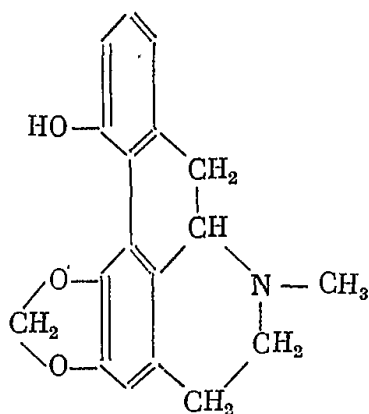
кислотой была получена меллофановая (бензол-1,2,3, 4-тетракарбоновая) кислота, образование которой также типично для алкалоидов фенантренового ряда. Таким образом, пукатеин следует рассматривать как оксиметилendioксиапорфин. При окислении пукатеина была получена 4,5-метилendioкси-1,2,3-бензолтрикарбоновая кислота. Это показывает, что гидроксил и метилendioкси-группа стоят в разных кольцах. Образование кислоты



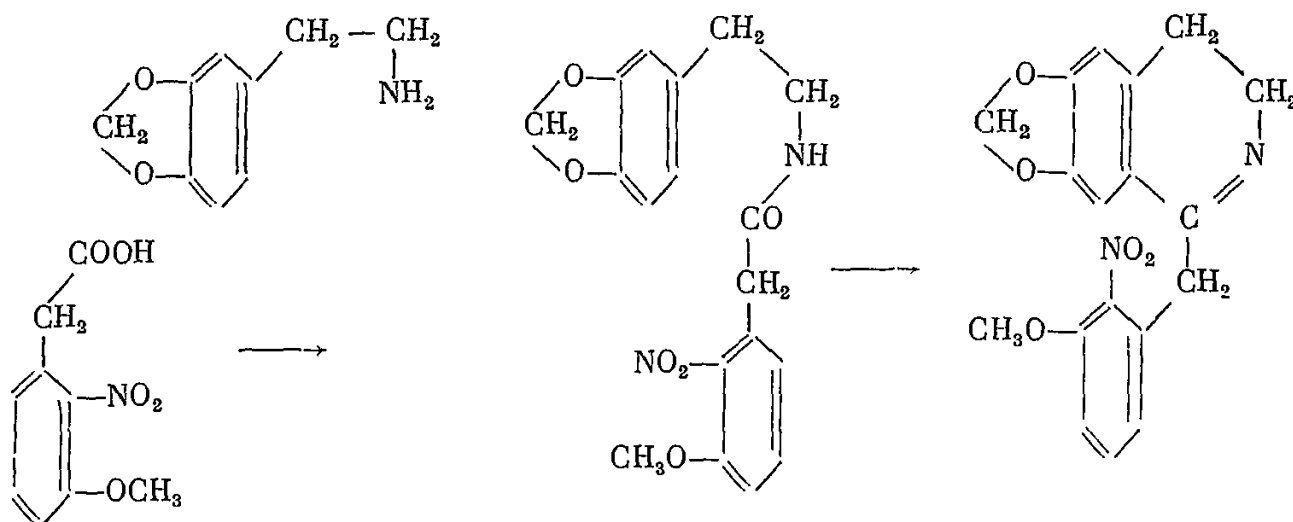
показывает, что пукатеин должен иметь следующее строение:



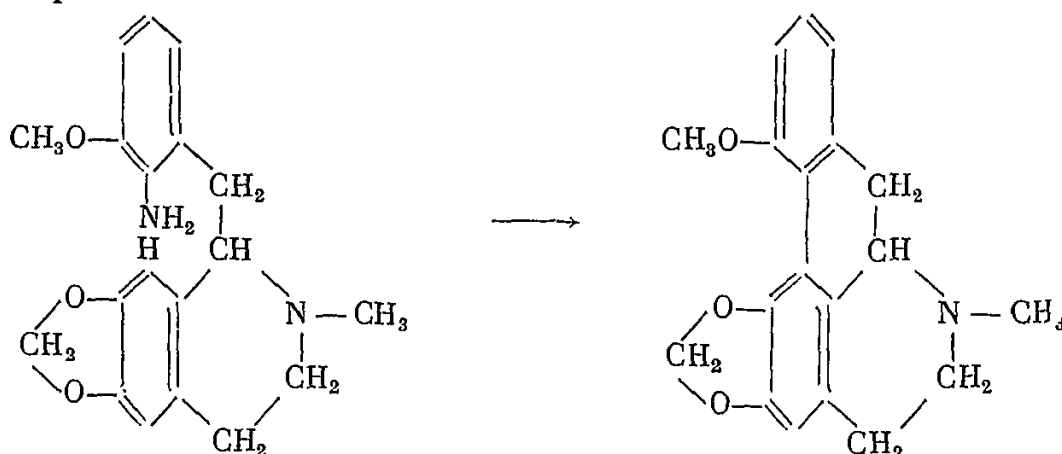
причем положение гидроксильной группы остается невыясненным. На основании различных соображений, на которых мы не будем останавливаться, наиболее вероятным считалось следующее положение этой группы, что позже и было подтверждено путем синтеза:



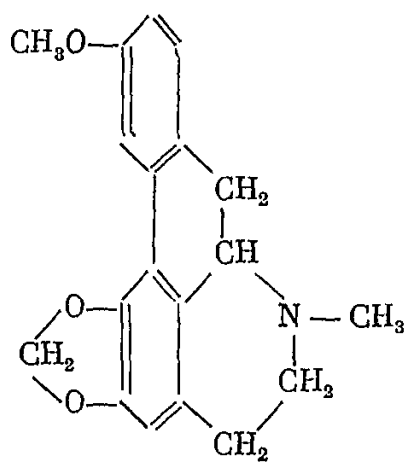
Синтез О-метилового эфира пукатеина. Этот синтез, подтверждающий выведенное выше строение, был проведен путем, с которым мы уже неоднократно встречались, а именно: комбинированием изохинолиновой циклизации по Бишлеру — Напиральскому с фенантреновым замыканием кольца по Пшорру. Исходными веществами были гомопиперониламин и 2-нитро-3-метоксифенилуксусная кислота. Амид, полученный из них, подвергался изохинолиновой циклизации



Иодметилат этого вещества дал при восстановлении соответствующее amino-N-метилтетрагидроизохинолиновое производное, которое диазотировалось и обрабатывалось порошком меди, причем получился рацемический метиловый эфир пукатеина, который был расщеплен на активные антиподы при помощи виннокислой соли

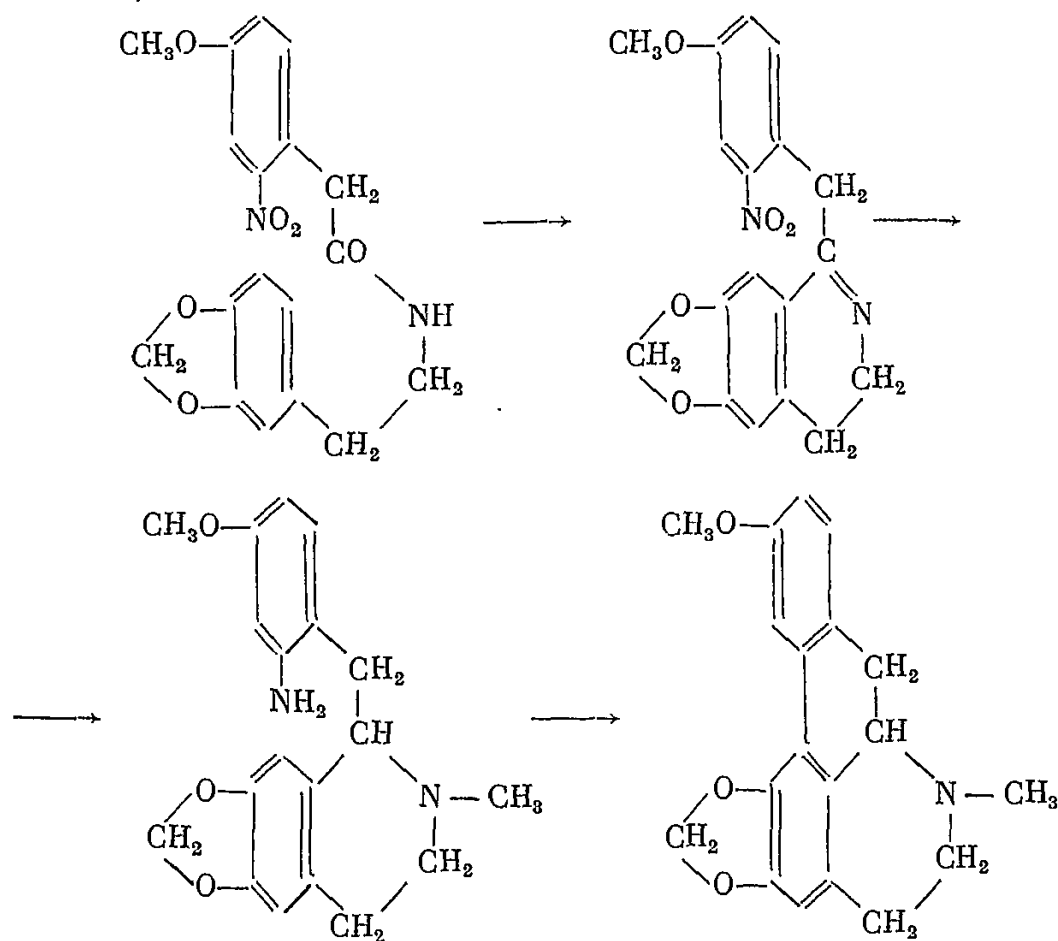


Строение лаурелина. Лаурелин содержит одну метилendioкси-группу $\begin{array}{c} \text{—O—} \\ \text{—O—} \end{array} \text{CH}_2$ и одну метоксильную группу. Ввиду того что O-метиловый эфир пукатеина не идентичен с лаурелином, ясно, что гидроксильная группа первого занимает иное положение, чем метоксильная группа лаурелина. При нагревании с $\text{C}_6\text{H}_5\text{COCl}$, а также при действии $\text{Cl} \cdot \text{COOC}_2\text{H}_5$ лаурелин ведет себя аналогично прочим алкалоидам типа апорфина, т. е. при этом происходит присоединение кислотного остатка с разрывом азотсодержащего кольца и образованием вещества нейтрального характера. На основании ряда соображений, на которых мы не останавливаемся, лаурелину было приписано следующее строение, которое было подтверждено синтезом:



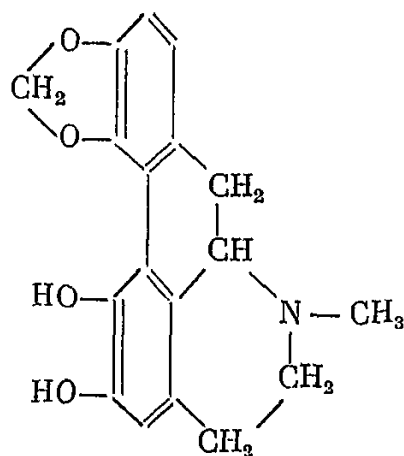
Гофманский распад протекает нормально и дает после 2-й стадии три-метиламин и безазотистое фенантреновое производное.

Синтез лаурелина был проведен совершенно аналогичным путем, исходя из гомопиперониламин-2-нитро-4-метоксифенилуксусной кислоты

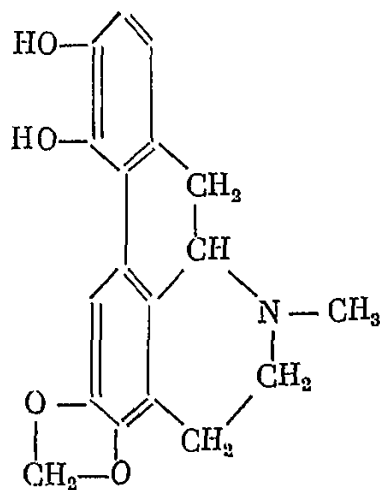


Строение лаурекуина. Лаурекуин — довольно слабое третичное основание, имеющее группу NCH_3 . Два кислородных атома находятся в виде метилendioкси-группы, а два других — в виде свободных гидроксильных групп фенольного характера.

О-Диметилловый эфир лаурекуина не идентичен с О-метилловым эфиром бульбокапина, изомером которого он является. Поэтому расположение замещающих групп должно быть иным, чем в бульбокапине. На основании различных соображений наиболее вероятно строение, выражаемое формулой (I). Возможна, однако, также и формула (II)



(I)



(II)

Фармакологические свойства

Лауротетанин вызывает у лягушек тетанические судороги, но менее активен, чем стрихнин.

Болдин снижает кровяное давление, вызывает тонические судороги, снимаемые спартеином. Уменьшает действие адреналина на кровообращение.

Пукатенин (хлоргидрат) вызывает тонические судороги, напоминающие судороги от стрихнина. Кровяное давление снижается, сердечная деятельность замедляется. Вызывает анестезию слизистой языка.

12. АНОЛОБИН $C_{17}H_{15}O_3N$ И АРТАБОТРИНИН $C_{18}H_{17}O_3N$

Анолобин и артаботринин были выделены Манске [1] в 1938 г. из *Anona triloba* L. (сем. аноновых — *Anonaceae*).

Физические свойства

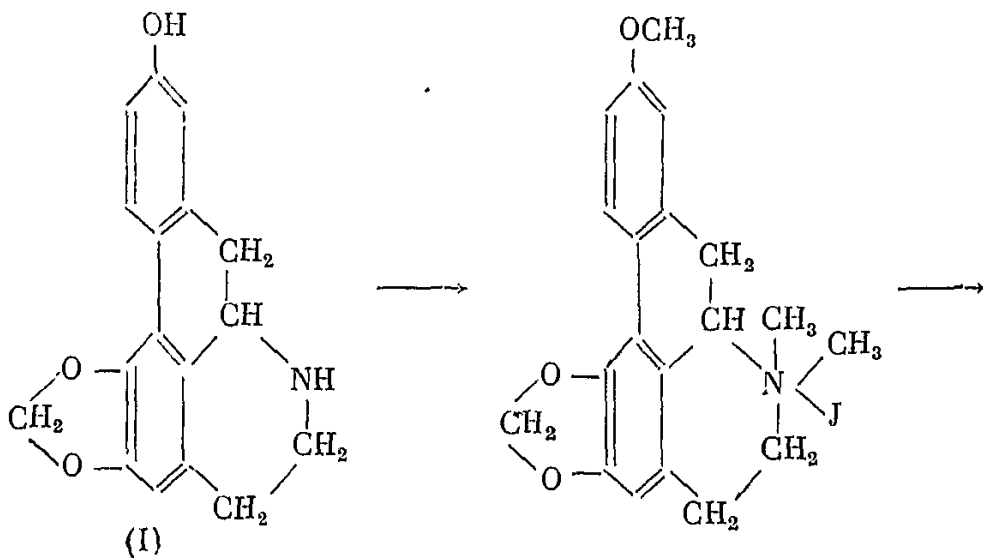
Анолобин — плавится при 262° (с разлож.), $[\alpha]_D = -22,5^\circ$ ($CHCl_3 + CH_3OH$, 1 : 1).

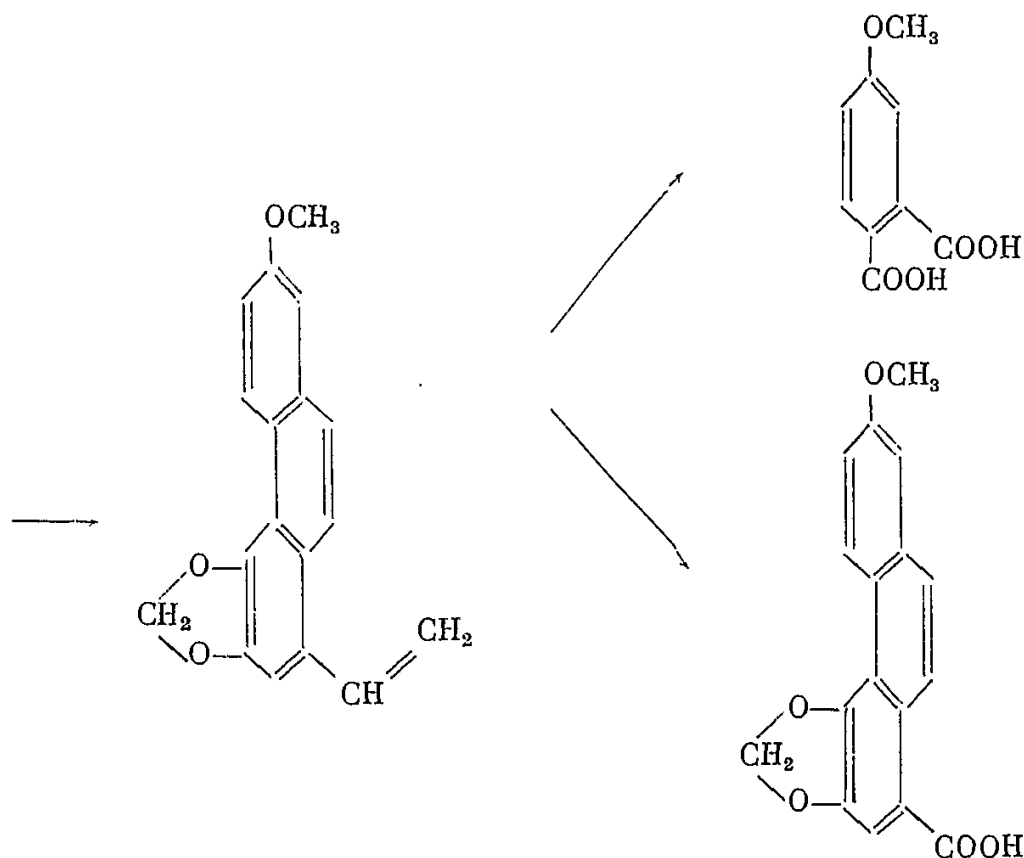
Артаботринин — аморфное основание, $[\alpha]_D = -18,9^\circ$ ($CHCl_3$). Дает кристаллический хлоргидрат, темп. пл. $273-274^\circ$.

Химические свойства и строение

Анолобин — содержит метилendioкси-группу, гидроксильную группу фенольного характера и имино-группу. Гофманский распад метилового эфира анолобина протекает нормально и после 2-й стадии дает триметиламин и производное фенантрена. При окислении последнего были получены 4-метоксифталевая и 3,4-метилendioкси-7-метоксифенантрен-1-карбоновая кислоты.

Образование этих кислот показывает, что анолобин должен иметь строение, выражаемое формулой (I), хорошо объясняющей образование продуктов его распада по схеме





Эта формула была подтверждена синтезом *dl*-2-метокси-5,6-метилендиоксиапорфина (O-N-диметиланолобина) [2].

Гофманский распад этого синтетического вещества дает дес-основание $C_{20}H_{21}O_3N$, оказавшееся идентичным с дес-основанием из аналобина.

Артаботринин — содержит метилendioкси-, метоксильную и —NH-группы [3]. Образует нитрозосоединение и N-метильное производное. N-метилартаботринин изомерен метиловому эфиру пукатенина и лаурелина и имеет те же заместители.

Л и т е р а т у р а

1. R. Manske. Canad. J. Res., В 16, 76 (С., 1938, II, 1049).
2. L. Marion. J. Am. Chem. Soc., 66, 1125 (1944).
3. Baker, Sargent. J. Chem. Soc., 991 (1939).

13. АКТИНОДАФНИН $C_{18}H_{19}O_4N$

Актинодафнин был открыт Кришна и Гхозе в 1933 г.; они же в 1934 г. установили его строение. Актинодафнин был выделен из коры дерева *Actinodaphne Hookeri* Meissn. (сем. *Lauraceae*), где содержится в количестве 0,7 %.

Физические свойства

Актинодафнин кристаллизуется из спирта в иглах, темп. пл. 210—211; $[\alpha]_D = +32,77^\circ$ (в спиртовом растворе). Почти нерастворим в воде, трудно растворим в эфире, легче в спирте, бензоле, ацетоне и хлороформе.

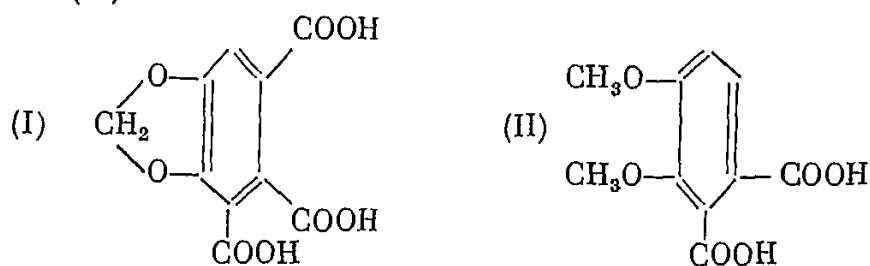
Химические свойства и строение

Актинодафнин является вторичным основанием. Кислород находится в виде одной метоксильной, одной фенольной гидроксильной и одной метилendioкси-группы. Актинодафнин дает ряд хорошо кристаллизующихся

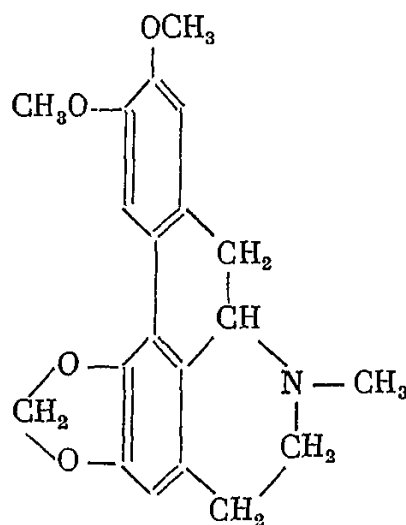
солей, например: хлоргидрат, темп. пл. 280—281°, иодгидрат, темп. пл. 264—265°, пикрат, темп. пл. 220—222°, и т. д.

Строение актинодафнина. При гофманском распаде метилированного актинодафнина в первой стадии получается кристаллизующееся дес-основание; во второй стадии происходят отщепление триметиламина и образование безазотистого вещества, что доказывает, что азот связан моноциклически.

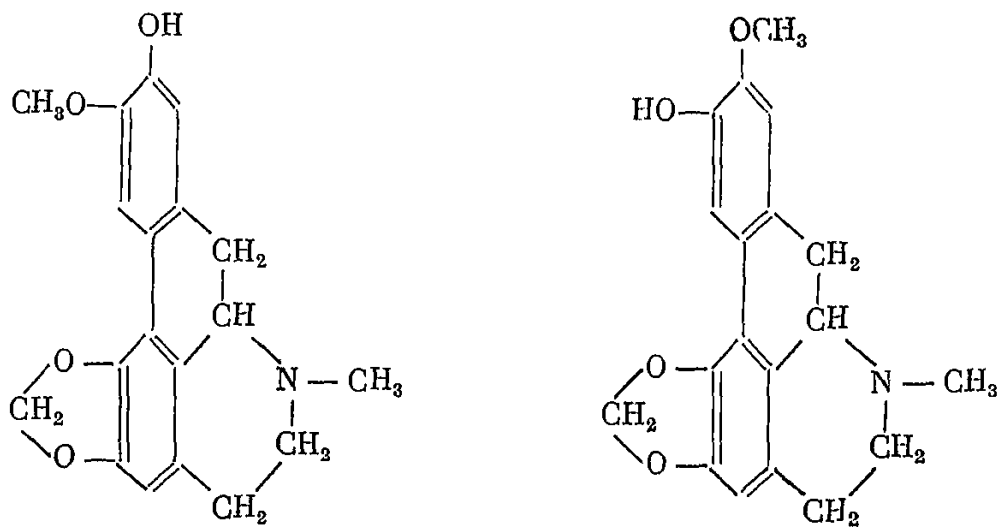
При энергичном окислении азотной кислотой получается меллофановая (1,2,3,4-бензолтетракарбоновая) кислота. При окислении перманганатом была выделена метилendioксигемимеллитовая кислота (I), идентичная с кислотой, которая получается при окислении пукатеина. При окислении метилированного актинодафнина получилась гемипиновая кислота (II)



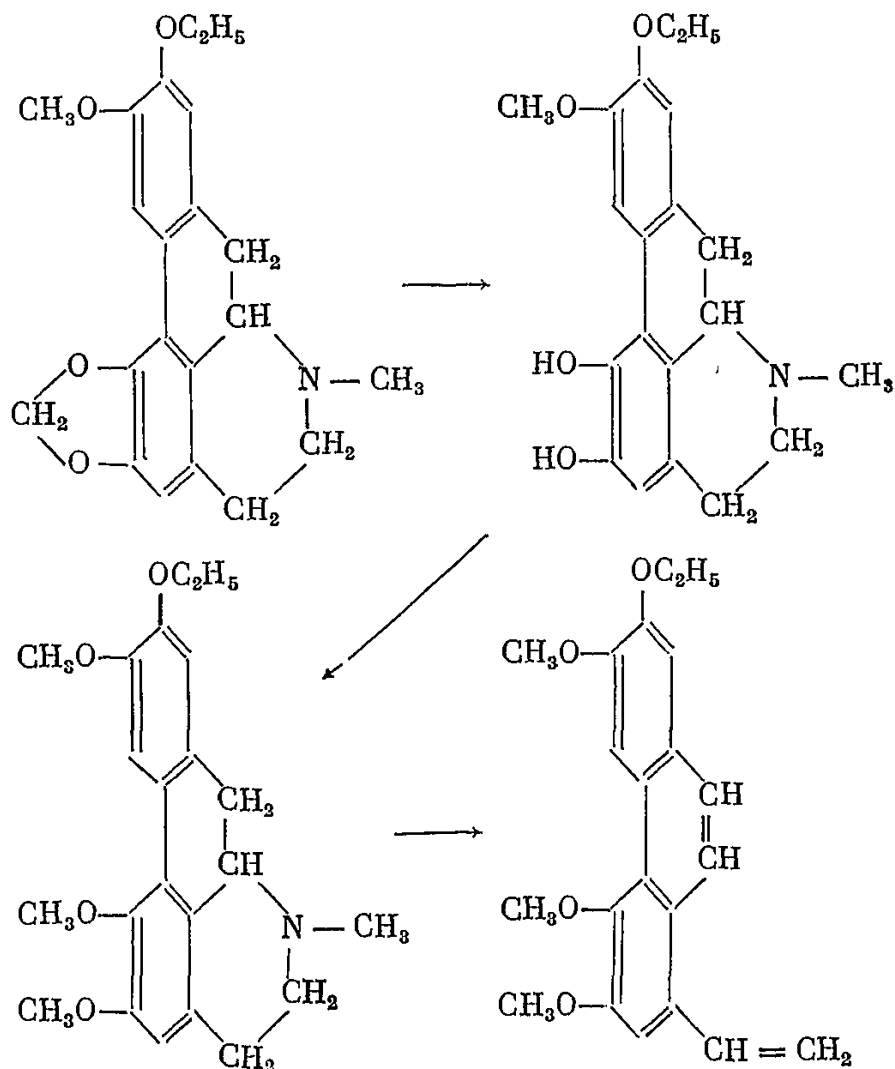
Все эти реакции характерны для алкалоидов ряда апорфина, с которыми мы уже познакомились. Далее, при метилировании фенольного гидроксила актинодафнина получилось основание, идентичное с рассмотренным нами дицентрином, строение которого выражается формулой



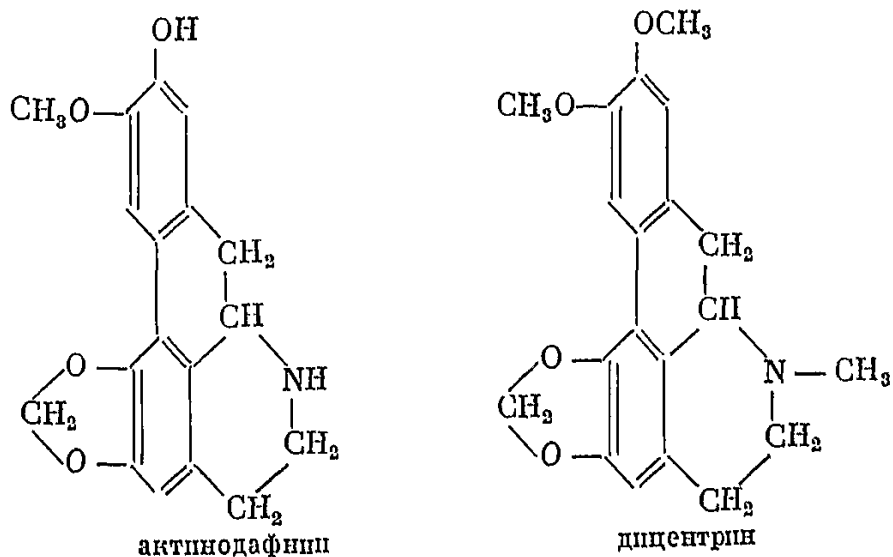
Таким образом, для актинодафнина остаются только две возможные формулы, отличающиеся положением групп OH и CH_3O



Для выяснения положения гидроксильной группы она превращалась в этоксильную группу, затем метилendioкси-группа омылялась и вновь образовавшиеся две фенольные гидроксильные группы метилировались; полученное вещество подвергалось гофманскому распаду. После двух стадий получилось вещество (темп. пл. 134°), идентичное с 2-этокси-3,5,6-триметокси-8-винилфенантроном, полученным аналогичным путем из лауротетанина (см. стр. 354).



Отсюда ясно, что в актинодаффине фенольная гидроксильная группа занимает положение 2, и строение этого алкалоида выражается формулой



Таким образом, актинодафнин является частично деметилированным дицентрином.

14. РЕМЕРИН $C_{18}H_{17}O_2N$

Ремерин был открыт Р. А. Коноваловой, С. Ю. Юнусовым и А. П. Ореховым [1] в 1938 г. в растении ремерии отогнутой — *Roemeria refracta* (Stev.) DC., обильно произрастающей в Средней Азии.

Кроме этого алкалоида были выделены *l*-эфедрин и *d*-псевдоэфедрин. Присутствие этих алкалоидов в *Roemeria refracta* является первым примером их нахождения среди растений сем. маковых.

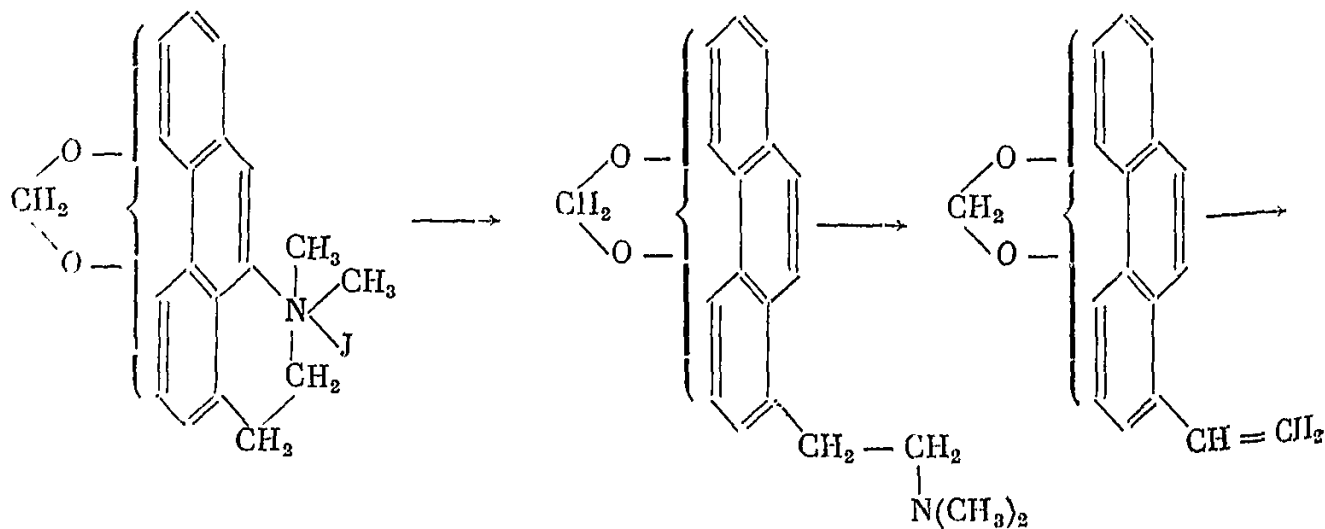
Физические свойства

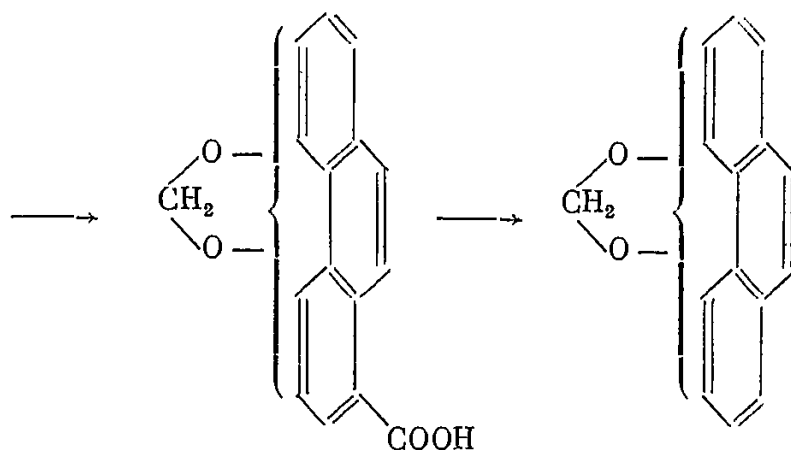
Ремерин кристаллизуется из эфира и из смеси уксусноэтилового и петролейного эфира, темп. пл. $102-103^\circ$, $[\alpha]_D = -77,18^\circ$ (C_2H_5OH). Легко растворяется в уксусноэтиловом эфире, спирте, хлороформе и ацетоне, трудно — в петролейном эфире и бензоле. Дает ряд хорошо кристаллизующихся солей, например; хлоргидрат, темп. пл. $262-263^\circ$, пикрат, темп. пл. $195-196^\circ$.

Химические свойства и строение [2]

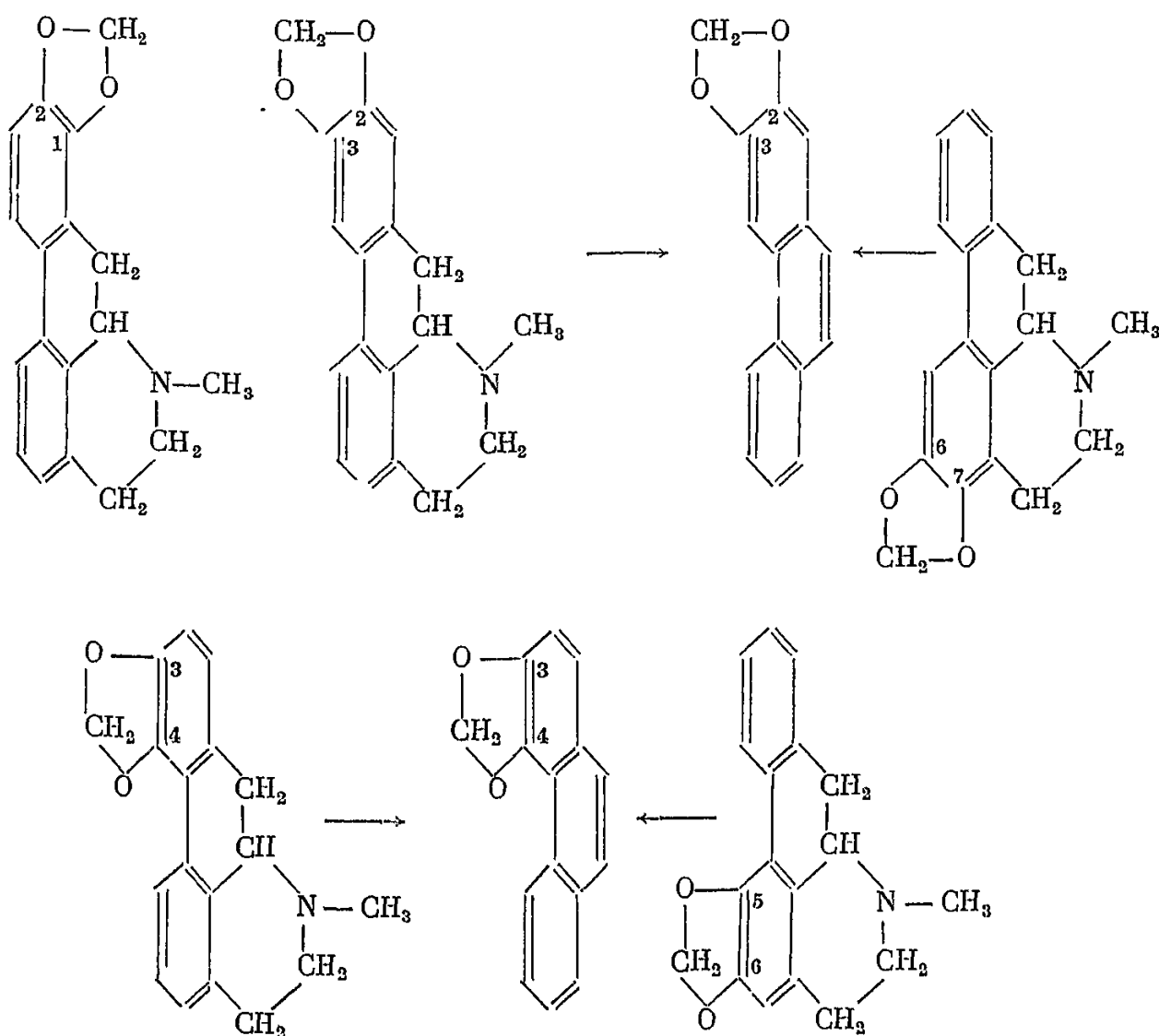
Ремерин — третичное основание; содержит метилимидную группу. Оба атома кислорода находятся в нем в виде метилendioкси-группы. При действии уксусного ангидрида на ремерин получается оптически неактивное вещество, лишенное основных свойств. Эта реакция характерна для ряда апорфина. Принадлежность ремерина к производным апорфина подтверждается также тем, что при перегонке ремерина с цинковой пылью получается фенантрен. Основные выводы, приведшие к установлению строения ремерина, сделаны на основании изучения гофманского распада ремерина и норремерина. При проведении первой стадии гофманского распада получается кристаллический, оптически неактивный дес-*N*-метилремерин, темп. пл. $72-73^\circ$, $C_{19}H_{19}O_2N$.

Образование одного дес-основания показывает, что гофманский распад ремерина протекает в одном из теоретически возможных направлений, тогда как с бульбокапнином и другими алкалоидами этого ряда реакция протекает одновременно с образованием двух дес-оснований. При второй стадии отщепляется триметиламин, и получается безазотистое вещество — $C_{17}H_{12}O_2$. При окислении этого вещества образуется карбоновая кислота $C_{16}H_{10}O_4$; последняя при нагревании с хинолином и медпохромовым катализатором теряет CO_2 и дает нейтральное вещество, метилendioксифенантрен, — $C_{15}H_{10}O_2$, темп. пл. $81-83^\circ$.





Для окончательного установления строения ремерина необходимо было выяснить положение метилendioкси-группы в апорфиновом скелете. Теоретически для этой группы имеется пять положений: 1,2; 2,3; 6,7; 3,4 и 5,6

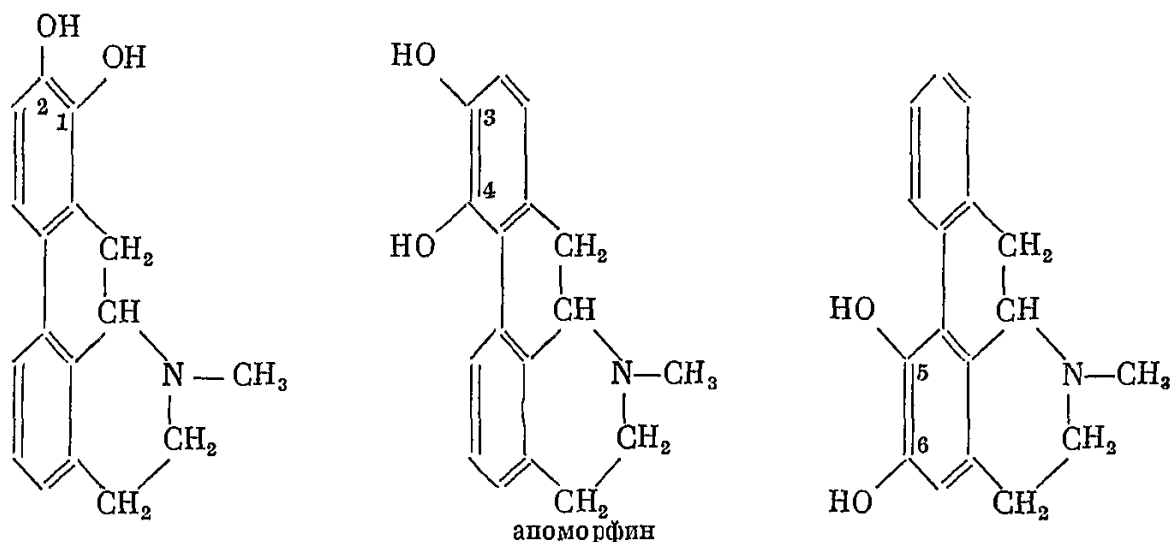


При этом надо отметить, что 2,3- и 6,7-метилendioксиапорфин в качестве конечного продукта гофманского распада должны дать один и тот же 2,3-метилendioксифенаптрин. Точно так же 3,4- и 5,6-метилendioксиапорфин должны привести к одному и тому же 3,4-метилendioксифенаптрину.

Согласно литературным данным, 2,3- или 6,7-метилendioксифенаптрин имеет темп. пл. 99—100°, тогда как метилendioксифенаптрин, полученный из ремерина, плавится при 86—87°. При непосредственном сравнении они оказались не идентичными.

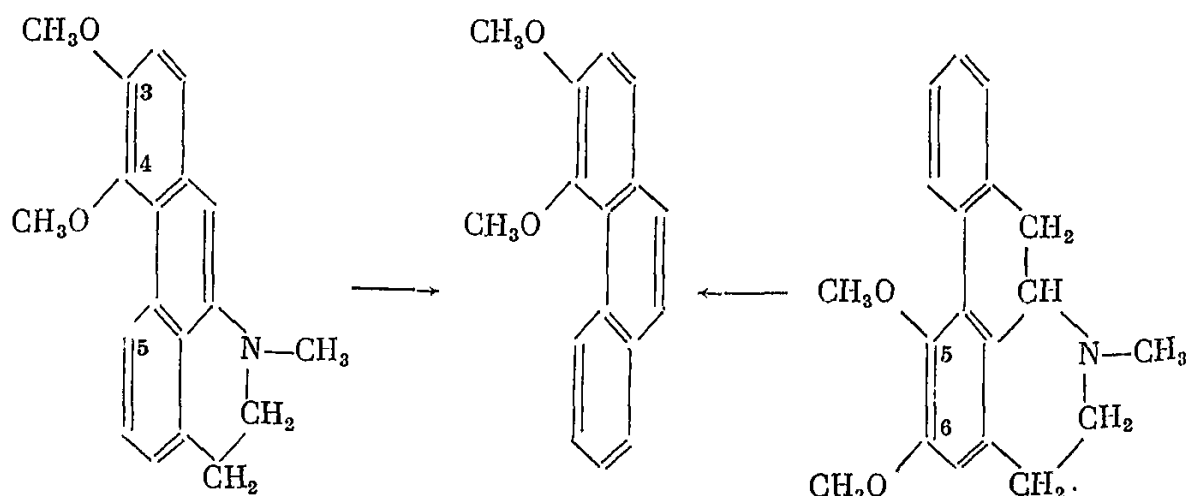
Таким образом, положения 2, 3 и 6, 7 для метилendioкси-группы в ремерине отпадают. Для выяснения структуры ремерина остается выбор между положениями 1,2; 3,4 и 5,6.

При деметилировании ремерина с фтороглюцином и соляной кислотой получается вещество фенольного характера, темп. пл. $162-164^\circ$, состава $C_{17}H_{17}N(OH)_2$ —норремерин, резко отличающийся по своим свойствам от апоморфина $C_{17}H_{15}N(OH)_2$



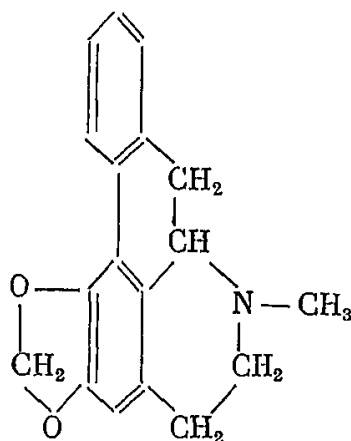
Из этого факта ясно, что положение 3,4 также исключается, и остается выбор между положениями 1,2 и 5,6.

Для решения этого вопроса О-диметилнорремерин был подвергнут гофманскому распаду, который привел после второй стадии к кристаллическому диметокси-8-винилфенантреному, темп. пл. $86-87^\circ$. Последний был окислен в соответствующую диметоксифенантрен-8-карбоновую кислоту, из которой отщеплением CO_2 получился диметоксифенантрен, кристаллизующийся в бесцветных табличках, темп. пл. $43-44^\circ$, и дающий пикрат, темп. пл. $105-106^\circ$. Свойства диметоксифенантрена и его пикрата совпадают с указанными в литературе свойствами 3,4-диметоксифенантрена. Прямое сравнение показало их идентичность. 3,4-Диметоксифенантрен может, очевидно, образоваться только из 3,4- или 5,6-диметоксиапоморфина



Однако положение 3,4 исключается тем, что норремерин не идентичен апоморфину. Таким образом, для гидроксильных групп в норремерине остается возможным только положение 5,6.

В самом ремерине метилendioкси-группа должна, очевидно, занимать то же самое положение 5,6. Отсюда вытекает, что ремерин имеет строение, выраженное формулой [3]



Как мы уже ранее видели, во всех известных алкалоидах ряда апорфина, заключающих метилendioкси-группу (бульбокашнин, дицентрин и др.), эта группа всегда занимает положение 5,6.

Строение ремерина является, таким образом, новым примером, подтверждающим это правило.

Строение ремерина было подтверждено синтезом [4], проведенным аналогично синтезу анонаина (см. ниже).

Л и т е р а т у р а

1. Р. А. Коновалова, С. Ю. Юнусов, А. П. Орехов. Журн. общ. химии, 9, 1356 (1939).
2. Р. А. Коновалова, С. Ю. Юнусов, А. П. Орехов. Журн. общ. химии, 9, 1507 (1939).
3. С. Ю. Юнусов, Р. А. Коновалова, А. П. Орехов. Журн. общ. химии, 9, 1868 (1939).
4. L. Marion, Grassie. J. Am. Chem. Soc., 66, 1290 (1944).

15. АНОНАИН $C_{17}H_{15}O_2N$

Анонаин был выделен Сантосом [1] в 1931 г. из коры *Anopa reticulata* L. и *A. squamosa* L. (сем. *Anonaceae*), культивируемого на Филиппинских островах.

Физические свойства

Анонаин кристаллизуется из эфира в иглах, темп. пл. 122—123°, $[\alpha]_D = -52^\circ$ ($CHCl_3$). Дает хлоргидрат, темп. пл. 277,5° (с разлож.).

Химические свойства и строение

Анонаин — довольно сильное вторичное основание. Дает нитрозо- и моноацетильные производные. Оба атома кислорода находятся в виде метилendioкси-группы. Формула анонаина может быть развернута в

$C_{16}H_{12}(NH)(CH_2 \begin{smallmatrix} O \\ \diagup \diagdown \\ O \end{smallmatrix})$. Сравнивая эту формулу с формулой ремерина

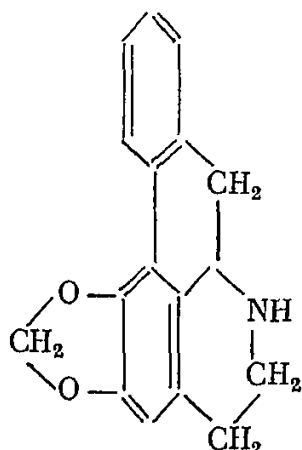
$C_{16}H_{12}(NCH_3)(CH_2 \begin{smallmatrix} O \\ \diagup \diagdown \\ O \end{smallmatrix})$, легко видеть, что они отличаются между собой

только тем, что в ремерине азот третичный, тогда как в анонаине вторичный. N-Метиланонаин по своим свойствам очень близок к ремерину. Струк-

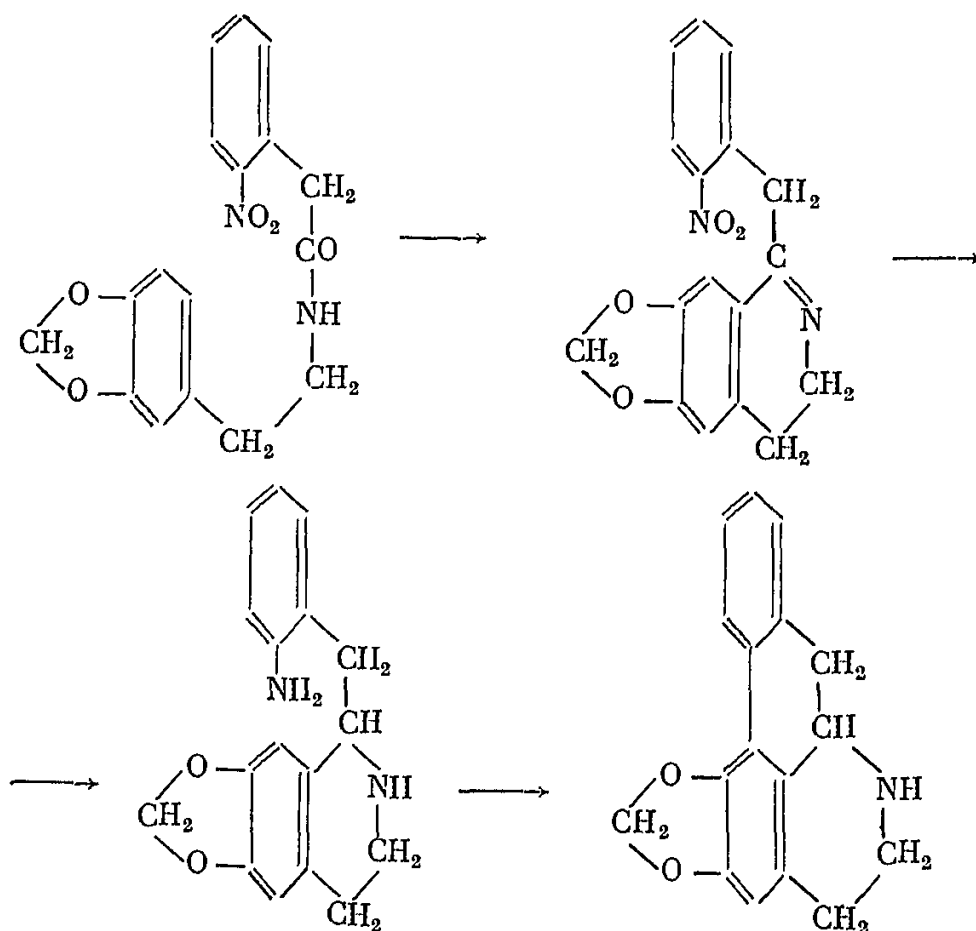
турная близость обоих алкалоидов выявляется при изучении продуктов гофманского распада и окисления дес-основания.

Иодметилат N-метил анонаина после двукратного гофманского распада дает триметиламин и безазотистое вещество $C_{17}H_{12}O_2$, темп. пл. 87° , давшее при окислении перманганатом калия метилendioксифенаптреновую кислоту. При нагревании с хинолином и меднохромовым катализатором кислота теряет CO_2 и образует метилendioксифенаптрин, пикрат которого плавится при 168° . Продукты гофманского распада анонаина оказались идентичными с продуктами, полученными при распаде ремерина [2].

Таким образом, анонаин представляет собой 5,6-метилendioксинор-апорфин



Синтез анонаина [3]. Этот синтез был проведен известным путем (аналогично лаурелину, О-метиловому эфиру пукатеина и др.), из гомопиперониламин-2-нитрофенилуксусной кислоты



Полученный синтетический *dl*-анонаин не удалось расщепить на активные антиподы. Однако идентичность *l*-N-метиланонаина и *l*-ремерина,

а также их продуктов гофманского распада несомненно указывает, что анонин представляет собой деметилированный у азота ремерин.

Л и т е р а т у р а

1. A. Santos. Philipp. J. Sci., 44, 409 (1931).
2. G. Barger, Weitnauer. Helv. Chim. Acta, 22, 1036 (1939).
3. L. Marion, L. Lemay, Ajotte. Canad. J. Res., B 28, 21 (1950).

16. ИЗОТЕБАИН $C_{19}H_{21}O_3N$

Изотебаин был найден Гадамером и Клее в 1914 г. в восточном маке — *Papaver orientale* L. наряду с тебаином. В 1935 г. при изучении восточного мака, произрастающего на Кавказе, Р. А. Коноваловой, С. Ю. Юнусовым и А. П. Ореховым [1] найдено, что в нем содержатся тебаин и новое основание, названное ими о р и п а в и н о м (см. стр. 469). В 1940 г. изотебаин был открыт в *P. bracteatum* Lindl. В. В. Киселевым и Р. А. Коноваловой.

Изучение восточного мака в различные периоды роста показало, что вначале он содержит почти исключительно тебаин, тогда как после созревания главным алкалоидом становится изотебаин.

Физические свойства

Изотебаин кристаллизуется в бесцветных призмах, темп. пл. 203—204°, $[\alpha]_D = +285,1^\circ$ (C_2H_5OH). Дает хорошо кристаллизующиеся соли: хлоргидрат, темп. пл. 213—214° (с разлож.), перхлорат, темп. пл. 255° (с разлож.). Азотной кислотой окрашивается в темнофиолетовый цвет, что позволяет открыть следы этого алкалоида в присутствии тебаина.

Химические свойства и строение

Изотебаин — третичное основание, содержащее группу $>NCH_3$. Два атома кислорода находятся в нем в виде метоксильных групп, а третий — в виде гидроксильной группы фенольного характера.

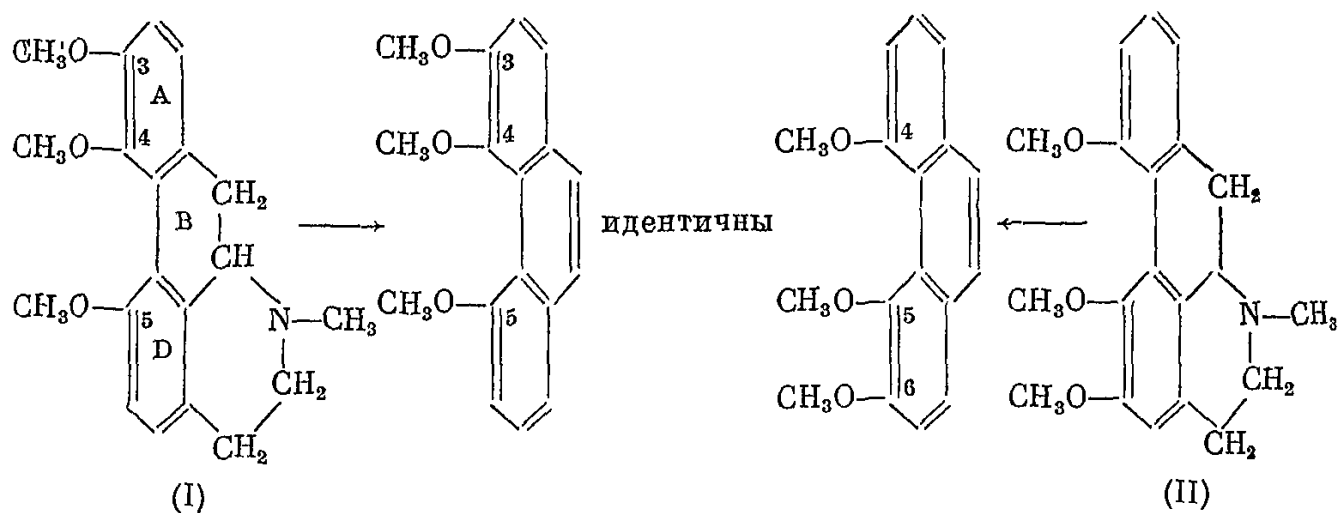
Изотебаин, подобно другим апорфиновым алкалоидам, присоединяет бензоилхлорид, давая нейтральное, оптически неактивное вещество.

При окислении изотебаина азотной кислотой получается меллофановая кислота.

Гофманский распад метилированного изотебаина приводит, после двукратного повторения, к безазотистому веществу. Последнее дает при окислении кислоту $C_{18}H_{16}O_5$, переходящую при отщеплении CO_2 в нейтральное вещество, имеющее состав $C_{17}H_{16}O_3$ или $C_{14}H_7(OCH_3)_3$, соответствующее триметоксифенантрени. Температура плавления пикрата этого вещества (160°) близка к температуре плавления пикрата синтетического 3,4,5-триметоксифенантрена (166°).

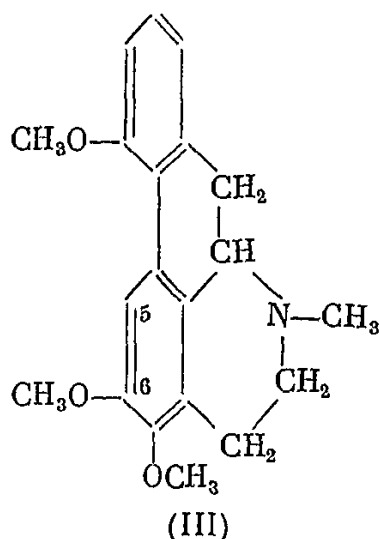
При непосредственном сравнении обоих пикратов одни авторы [2] наблюдали депрессию температуры плавления и нашли, что эти пикраты различны, тогда как другие авторы [3] утверждали, что оба пикрата идентичны.

Если это последнее верно, то для метилового эфира изотебаина остается выбор между двумя формулами (I) и (II). Как в том, так и в другом случае при гофманском распаде должен получиться 3,4,5-триметоксифенантрени



В последнее время В. В. Киселев и Р. А. Коновалова [4] показали, что при окислении изотебаина получается 4-метоксифталевая кислота. Отсюда ясно, что только одна метоксильная группа находится в кольце А изотебаина в положении 4.

В таком случае для метилового эфира изотебаина остается формула (II). Если же оба пикрата не идентичны, тогда строение изотебаина может быть выражено формулой (III)



С другой стороны, положение фенольной гидроксильной группы в изотебаине остается невыясненным.

Л и т е р а т у р а

1. Р. А. Коновалова, С. Ю. Юнусов, А. П. Орехов. Журн. общ. химии, 8, 1791 (1938).
2. В. В. Киселев, Р. А. Коновалова. Журн. общ. химии, 18, 1, 142 (1948); 19, 148 (1949).
3. E. Schlitter, J. Müller. Helv. Chim. Acta, 31, 1119 (1948).
4. В. В. Киселев, Р. А. Коновалова. Журн. общ. химии, 22, 2233 (1952).

Фармакологические свойства

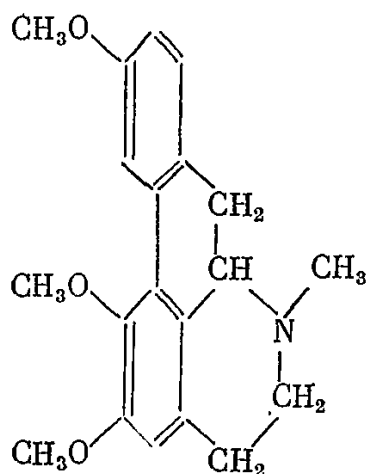
Изотебаин вызывает у экспериментальных животных, после начального возбуждения, угнетение центральной нервной системы. У собак и кошек при введении под кожу вызывает рвоту. Снижает кровяное давление и вызывает после предварительного угнетения сильное возбуждение дыхания (Б. Л. Консон и П. П. Саксонов).

17. ТУДУРАНИН $C_{13}H_{19}O_3N$

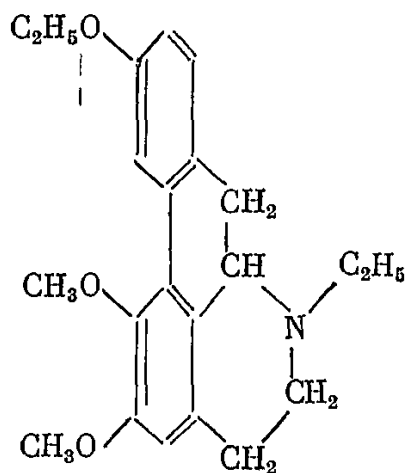
Кроме ранее описанных синоменина и синактина из *Sinomenium acutum* Rehd. and Wils., Гото [1] выделил новый алкалоид, названный тудуранином.

Физические и химические свойства и строение

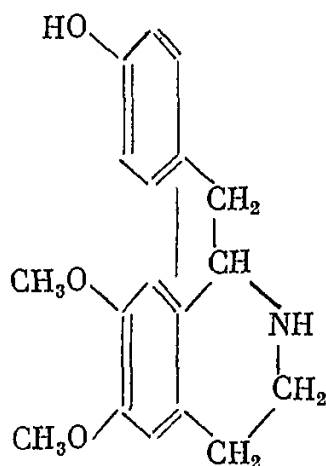
Тудуранин кристаллизуется из эфира в виде порошка, темп. пл. около 125° . Дает хлоргидрат, темп. пл. 286° (с разлож.), $[\alpha]_D = -148^\circ$ (в разбавл. CH_3OH). Окрашивается на воздухе. Содержит две метоксильные группы и одну свободную фенольную гидроксильную группу. Азот имеет вторичный характер; при ацетилировании дает диацетильное производное, темп. пл. 170° , $[\alpha]_D = -321,7^\circ$ (CH_3OH). При метилировании получается N-О-диметилтудуранин, темп. пл. 108° , $[\alpha]_D = -142,8^\circ$. Путем синтеза было показано, что это вещество имеет строение



Положение гидроксильной группы было установлено путем гофманского распада синтетически полученного подметилата *dl*-3-этокси-5,6-диметокси-N-этилнорапорфина



Последний после двукратного повторения гофманского распада дает 3-этокси-5,6-метоксивинилфепантрен, оказавшийся идентичным с веществом, полученным аналогичным путем из *l*-тудуранина. Это показывает, что гидроксильная группа занимает в тудуранине положение 3.



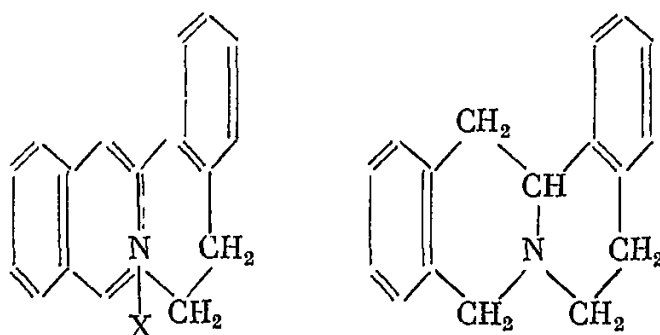
Л и т е р а т у р а

1. К. G o t o и др., Ann. 521, 175 (1935); 530, 142 (1937); 539, 262 (1939).

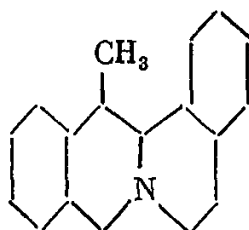
IV. ПРОИЗВОДНЫЕ ДИИЗОХИНОЛИНА

(Алкалоиды типа берберина и коридалина)

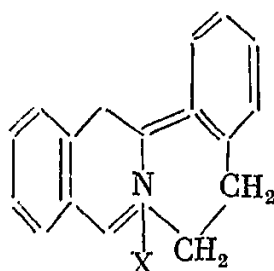
Алкалоиды этого типа встречаются в природе (главным образом в семействах *Paraveraceae*, *Menispermaceae* и *Berberidaceae*) как в гидрированной, так и в дегидрированной формах



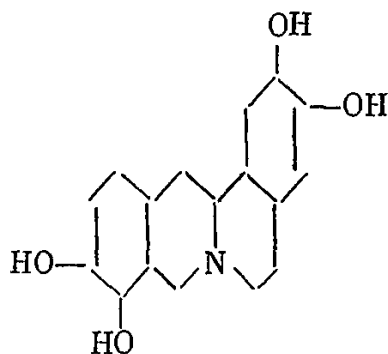
Тип коридалина отличается наличием лишней метильной группы



Для основного скелета этих алкалоидов, имеющего строение

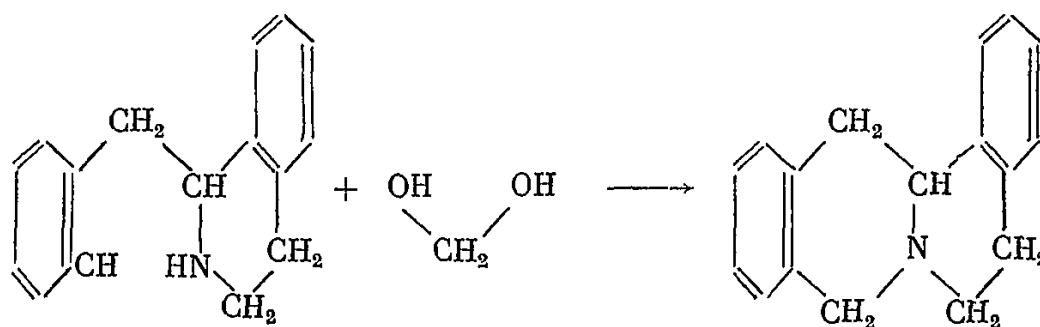


предложено название протоберберина. Встречающиеся в природе алкалоиды являются почти исключительно его тетраоксипроизводными,

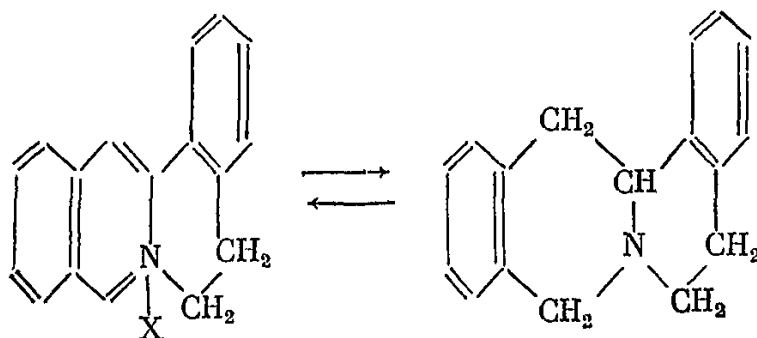


в котором или все гидроксильные группы, или часть их метилированы или метиленированы. Как мы увидим при описании отдельных алкалоидов, эти вещества близко связаны с алкалоидами типа бензилизохинолина, и возможен переход от последних к первым.

Для этого достаточно замкнуть четвертое кольцо действием формальдегида на бензилизохинолин по схеме

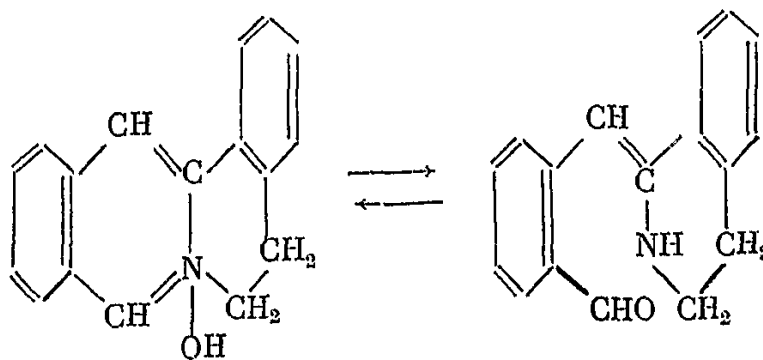


Тетрагидропроизводные этого типа очень легко окисляются в тетрадегидрооснования, а последние столь же легко восстанавливаются до тетрагидропроизводных



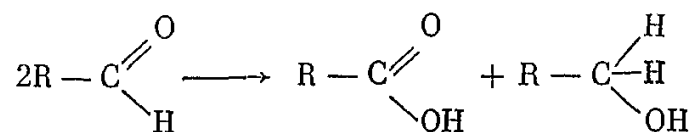
Как показывает написанная выше формула протоберберина, вещества этого типа содержат пятивалентный азот, т. е. являются аммонийными основаниями. В растении они находятся в виде аммонийных солей, обычно окрашенных в желтый цвет.

Вещества типа протоберберина, кроме того, способны реагировать и в таутомерной альдегидной форме с раскрытым кольцом



В виде альдегидов они дают, например, оксимы, реагируют с магнием органическими соединениями и дают другие производные, характерные для этой группы веществ.

При действии щелочей с ними происходит реакция Канниццаро, заключающаяся в превращении альдегидной группы в карбоксильную и первичноспиртовую



Большинство этих алкалоидов было получено синтетически, чем и было окончательно доказано их строение.

1. БЕРБЕРИН $C_{20}H_{18}O_4N(OH)$

Б е р б е р и н является наиболее распространенным из всех известных алкалоидов и находится в растениях, принадлежащих к пяти совершенно различным семействам.

Он был открыт Шевалье и Пелльтаном в 1826 г. в растении *Xanthoxylon cava Herculi* (сем. *Xanthoxylaceae*) и описан под названием «ксантопикрита».

В 1835 г. Бюхнер выделил его из барбариса (*Berberis vulgaris* L.), в котором он имеется в количестве около 1,3 %. Перринс выделил его также из корней *Hydrastis canadensis* L. (4 %), из *Coptis teeta* Wall. (8—9 %). Далее различные авторы нашли его в следующих растениях:

<i>Coptis trifolia</i> (L.) Salis.	}	Лютиковые — <i>Ranunculaceae</i>
<i>Hydrastis canadensis</i> L.		
<i>Xanthorrhiza apiifolia</i> l'Herit.		
<i>Berberis aquifolium</i>	}	Барбарисовые — <i>Berberidaceae</i>
» <i>buxifolia</i> Lam.		
» <i>glauca</i> DC.		
» <i>aetnensis</i> Presl.		
» <i>nervosa</i> Pursh.		
» <i>Thunbergii</i> DC.		
» <i>heteropoda</i> Schrenk.	}	Луносемянниковые — <i>Menispermaceae</i>
<i>Nandina domestica</i> Thunb.		
<i>Coccoloba fenestratum</i> Colebr.	}	
<i>Archangelisia flava</i> L. (Merr.).		

Физические свойства

Берберин, в отличие от всех рассмотренных до сих пор алкалоидов, — четвертичное основание и находится в растении в виде солей, имеющих состав $C_{20}H_{18}O_4N \cdot X$.

Последние представляют собой хорошо кристаллизующиеся вещества, окрашенные в яркожелтый или желто-красный цвет. Свободное аммонийное основание $C_{20}H_{18}O_4N \cdot OH$ не могло быть получено в чистом виде, так как оно, подобно всем веществам этого класса, легко растворяется в воде и не извлекается из этого раствора органическими растворителями. Основание, получаемое при действии горячих щелочей на соли берберина, является таутомерной альдегидной формой.

Химические свойства и строение

При восстановлении берберин переходит в тетрагидроберберин $C_{20}H_{21}O_4N$, представляющий собой бесцветное, слабое третичное основание. При действии слабых окислителей оно легко обратно переходит в соли четвертичного берберина.

Строение берберина установлено главным образом работами Перкина.

При нагревании с HJ берберин теряет две молекулы CH_3J и дает аморфное фенольное основание берберолин $C_8H_{13}O_4N$, что доказывается наличием двух метоксильных групп.

При окислении перманганатом берберин дает ряд продуктов окисления, из которых наиболее важны следующие:

1. Бербериловая кислота $C_{20}H_{19}O_9N$.

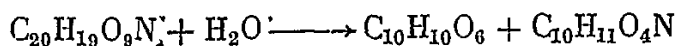
2. Бербераль $C_{20}H_{17}O_7N$.

3. Ангидробербериловая кислота $C_{20}H_{17}O_8N$.

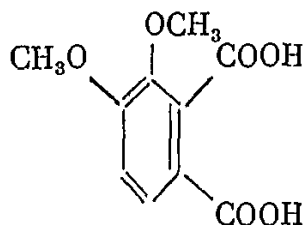
Бербериловая кислота $C_{20}H_{19}O_9N$ — имеет темп. пл. $177-182^\circ$, является двуосновой кислотой и дает диметилый эфир, темп. пл. 173° .

При нагревании до 180° она теряет молекулу H_2O и переходит в ангидробербериловую кислоту $C_{20}H_{17}O_8N$.

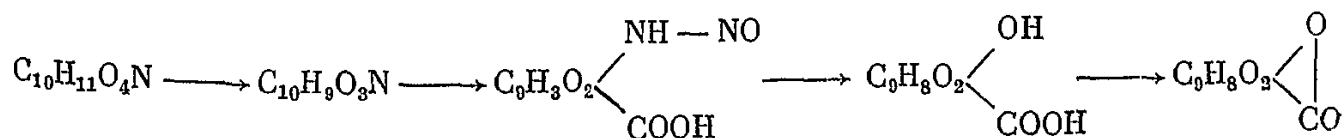
При нагревании с разбавленной H_2SO_4 бербериловая кислота гидролизуется с образованием безазотистой гемипиновой кислоты $C_{10}H_{10}O_6$ и азотсодержащей аминоэтилпиперонилкарбоновой кислоты



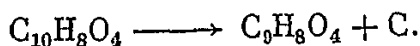
Гемипиновая кислота, полученная таким образом, по всем своим свойствам идентична с кислотой, полученной из наркотина, для которой доказано строение



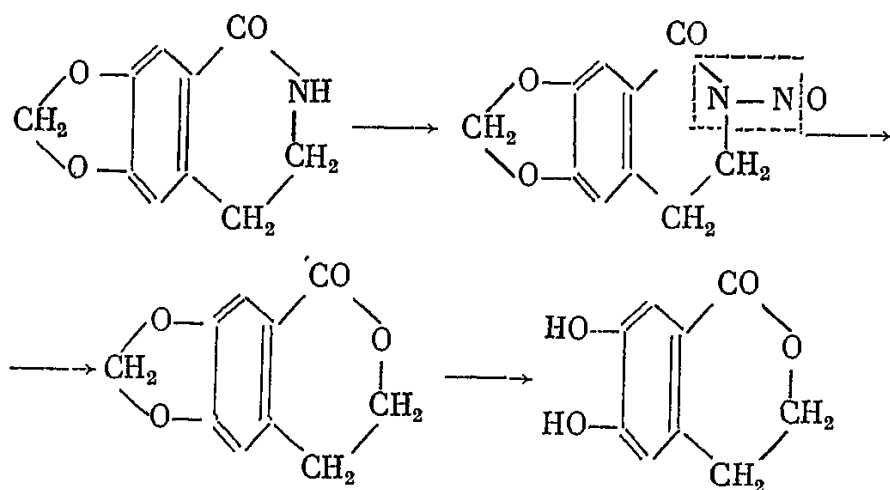
Азотсодержащий продукт распада $C_{10}H_{11}O_4N$ кристаллизуется в крупных табличках, темп. пл. $180-182^\circ$, и дает хорошо кристаллизующиеся соли. При нагревании с водой он дает ангидрид $C_{10}H_9O_3N$, который с HNO_2 переходит в нитрозопроизводное; последнее разлагается при действии щелочей с выделением азота и образованием лактона $C_{10}H_8O_4$, темп. пл. 126°



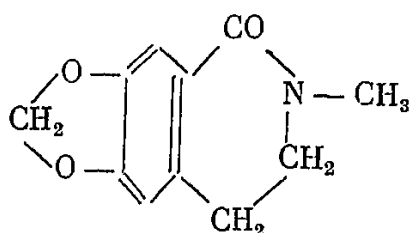
Этот лактон при нагревании с HCl дает новое вещество $C_9H_8O_4$, темп. пл. $220-225^\circ$, имеющее фенольные свойства замещенного пирокатехина



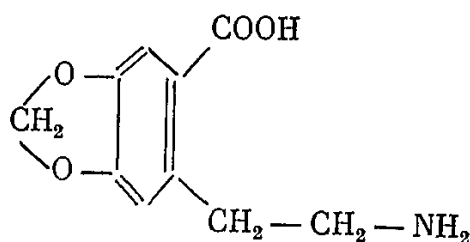
Это показывает, что лактон $C_{10}H_8O_4$ есть пиперониловое производное, и упомянутые выше реакции могут быть изображены следующим образом:



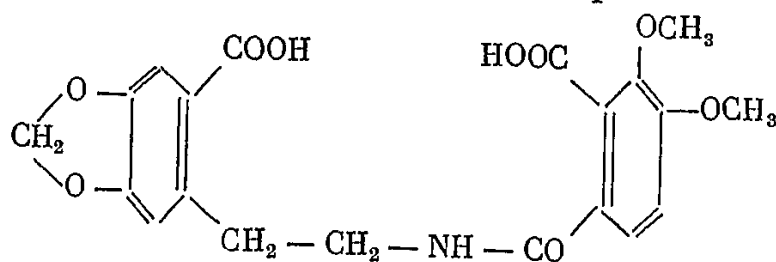
Из этих формул видно, что лактон $C_{10}H_8O_4$ по строению очень близок к оксигидрастину. Перкину действительно удалось превратить этот лактон в оксигидрастин



Отсюда следует, что продукт гидролиза бербериловой кислоты должен иметь строение ω -аминоэтилпиперонилкарбоновой кислоты

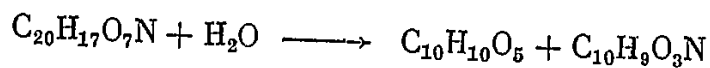


Комбинируя эту формулу с формулой гемипиновой кислоты, мы получаем для бербериловой кислоты следующее выражение:

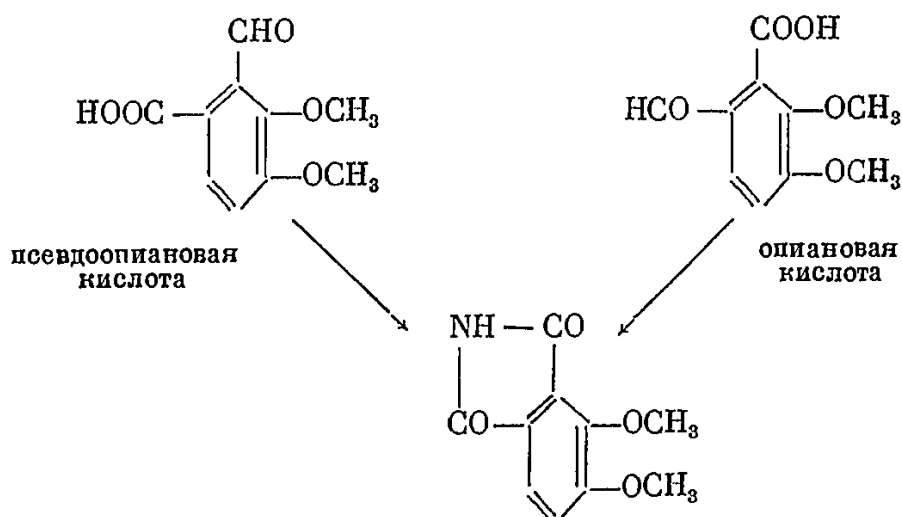


Правильность этой формулы была доказана тем, что эта кислота могла быть обратно получена из продуктов ее распада: гемипиновой и ω -аминоэтилпиперонилкарбоновой кислоты.

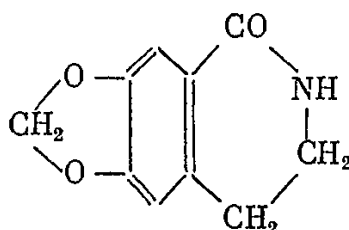
Бербераль $C_{20}H_{17}O_7N$ — темп. пл. 150° , имеет характер альдегида. При нагревании с разбавленной H_2SO_4 он распадается с образованием азотистого и безазотистого остатка по схеме



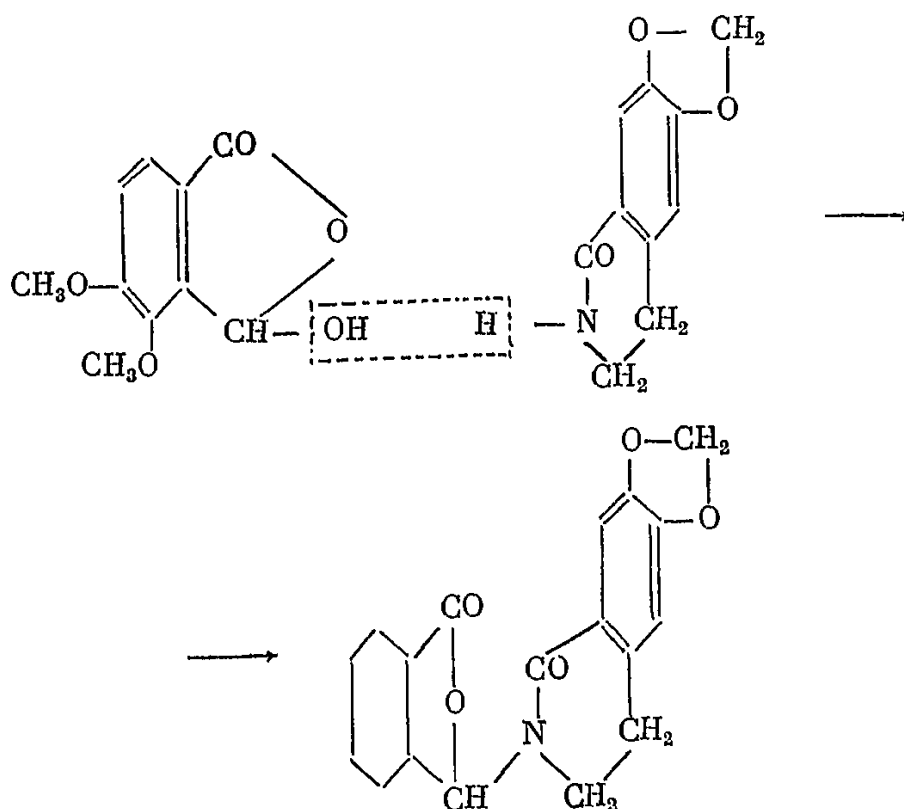
Безазотистый остаток является одноосновной альдегидокислотой $C_{10}H_{10}O_5$ и изомерен с опиановой кислотой; он был назван псевдоопиановой кислотой. При нагревании ее оксима получается тот же самый гемипинимид, как и из обыкновенной опиановой кислоты. Отсюда ясно, что псевдоопиановая кислота отличается от опиановой только расположением групп CHO и $COOH$



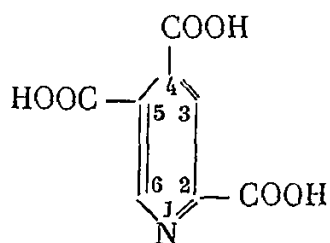
Азотистое вещество $C_{10}H_9O_3N$, получаемое при гидролизе берберала, идентично с веществом, полученным аналогичным путем из бербериловой кислоты, строение которого мы выше доказали



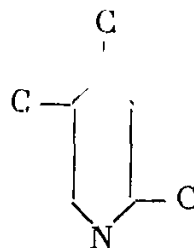
Реакция распада берберала обратима, так как это вещество может быть получено обратно из продуктов его распада. При этом псевдоопиановая кислота реагирует в таутомерной форме, как оксифталид



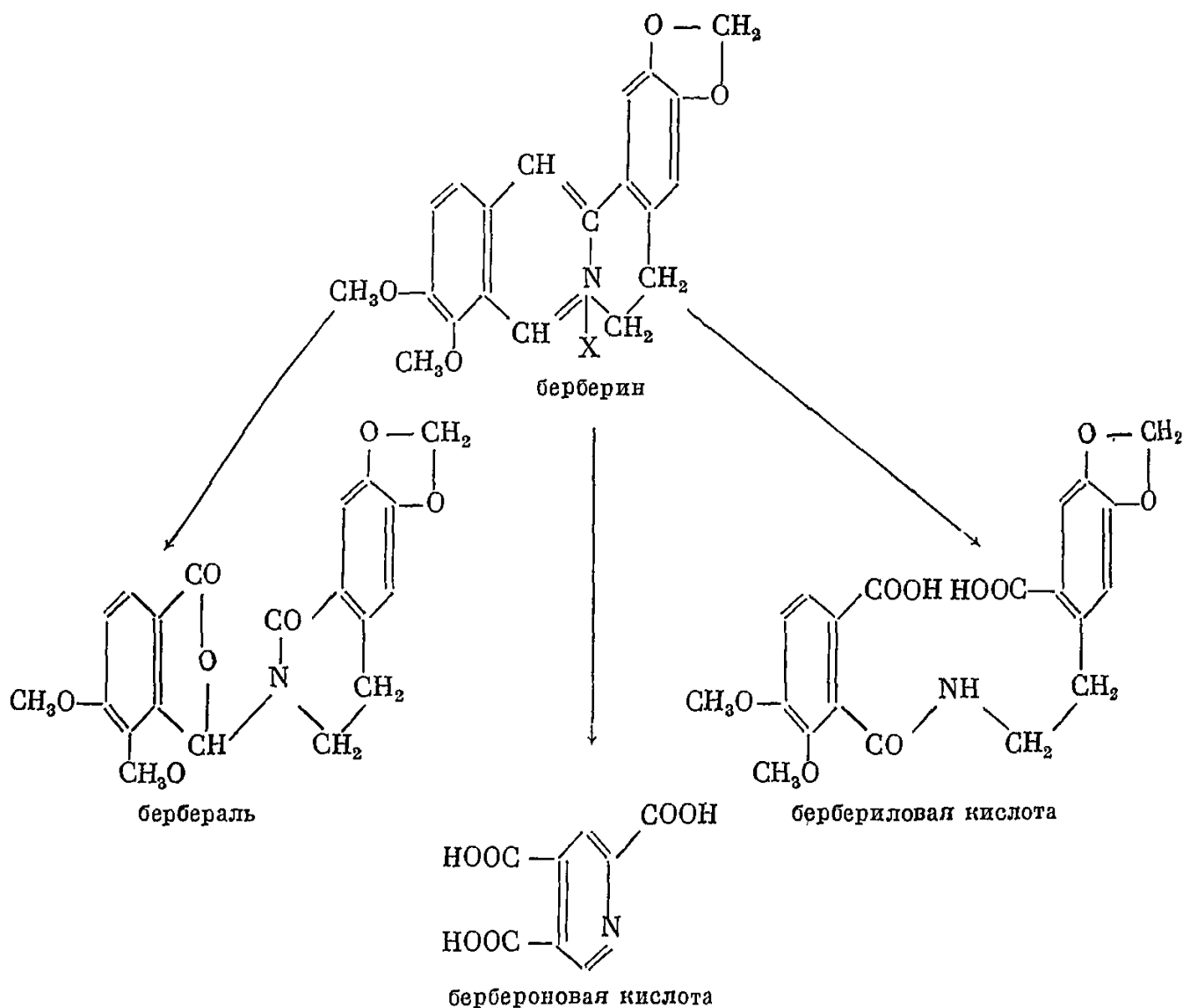
Кроме берберала и бербериловой кислоты, при окислении берберина была еще получена так называемая бербороновая кислота, имеющая строение 2,4,5-пиридинтрикарбоновой кислоты. Это показывает, что азот берберина стоит в 6-членном кольце, связанном с тремя углеродными атомами



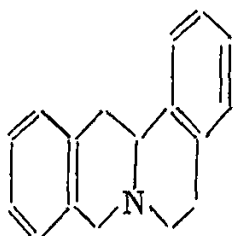
бербероновая кислота



Комбинируя формулы берберала, бербериловой и бербероновой кислот и принимая во внимание кольцевой характер азота, приходим к следующей структуре молекулы берберина:



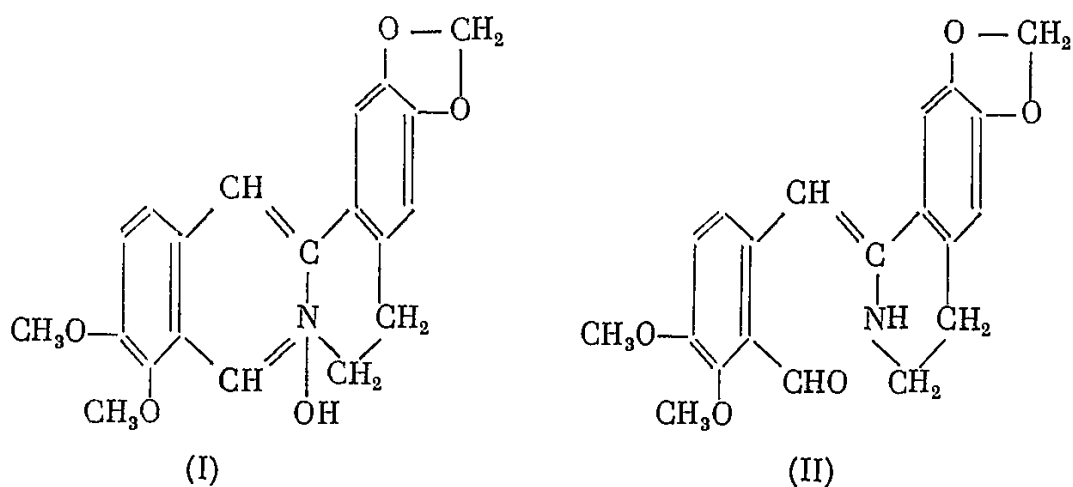
которая объясняет образование этих продуктов окисления. По этой формуле берберин представляет собой вещество, заключающее сложную циклическую систему, в основе которой лежит хинолизиповое (пиридоколиновое) кольцо, конденсированное с двумя бензольными ядрами



ХИНОЛИЗИП

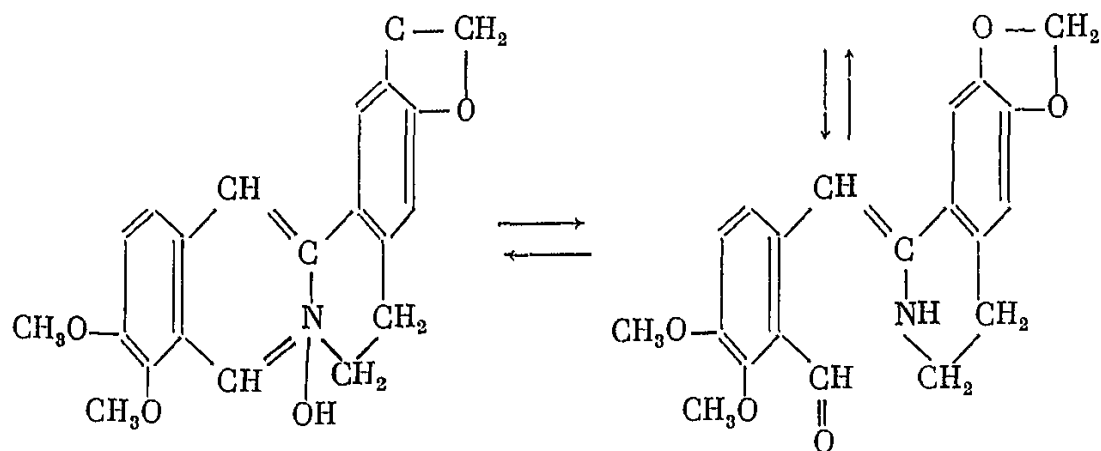
Берберин и его соли являются частично дегидрированными производными этого основного ядра.

Кроме этой четвертичной формы (I), от которой происходят соли берберина, он способен реагировать также и в таутомерной альдегидной форме (II):



Если прибавить к раствору берберинсульфата вычисленное количество $\text{Ba}(\text{OH})_2$, то после отфильтрования выпавшего BaSO_4 получается темно-красный раствор, имеющий сильно щелочную реакцию и содержащий свободное аммонийное основание указанного выше строения. Подобно другим четвертичным основаниям, это вещество не извлекается органическими растворителями; при упаривании водного раствора происходит более или менее глубокое разложение, так что аммонийное основание берберина в свободном виде до сих пор не могло быть получено; оно существует только в водном растворе или в виде солей.

Если к упомянутому выше красному раствору аммонийного основания прибавить избыток крепкой NaOH , то образуется осадок, легко переходящий в органические растворители и остающийся после их испарения в кристаллическом виде. Это вещество, представляющее собой слабое третичное основание, дает реакции, характерные для альдегидов (образование оксима и др.), и является таутомерной альдегидной формой берберина-основания



При действии кислот дает обыкновенные соли берберина.

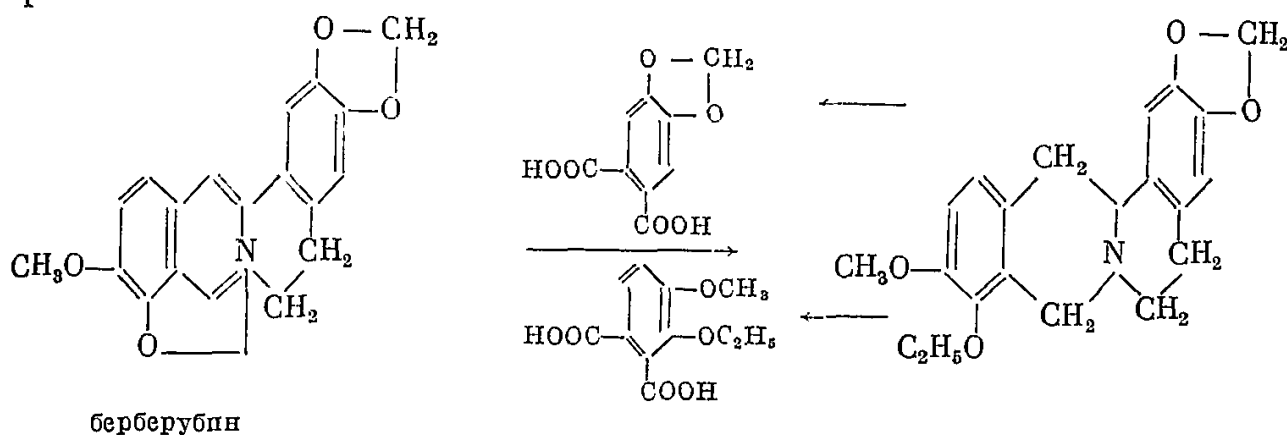
При нагревании хлорида берберина или при сплавлении его с мочевиной отщепляется хлористый метил и выделяется темнокрасное кристаллическое основание — берберубин, $\text{C}_{19}\text{H}_{15}\text{O}_4\text{N} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, темп. пл. 285° .

При восстановлении он переходит в тетрагидроберберубин.

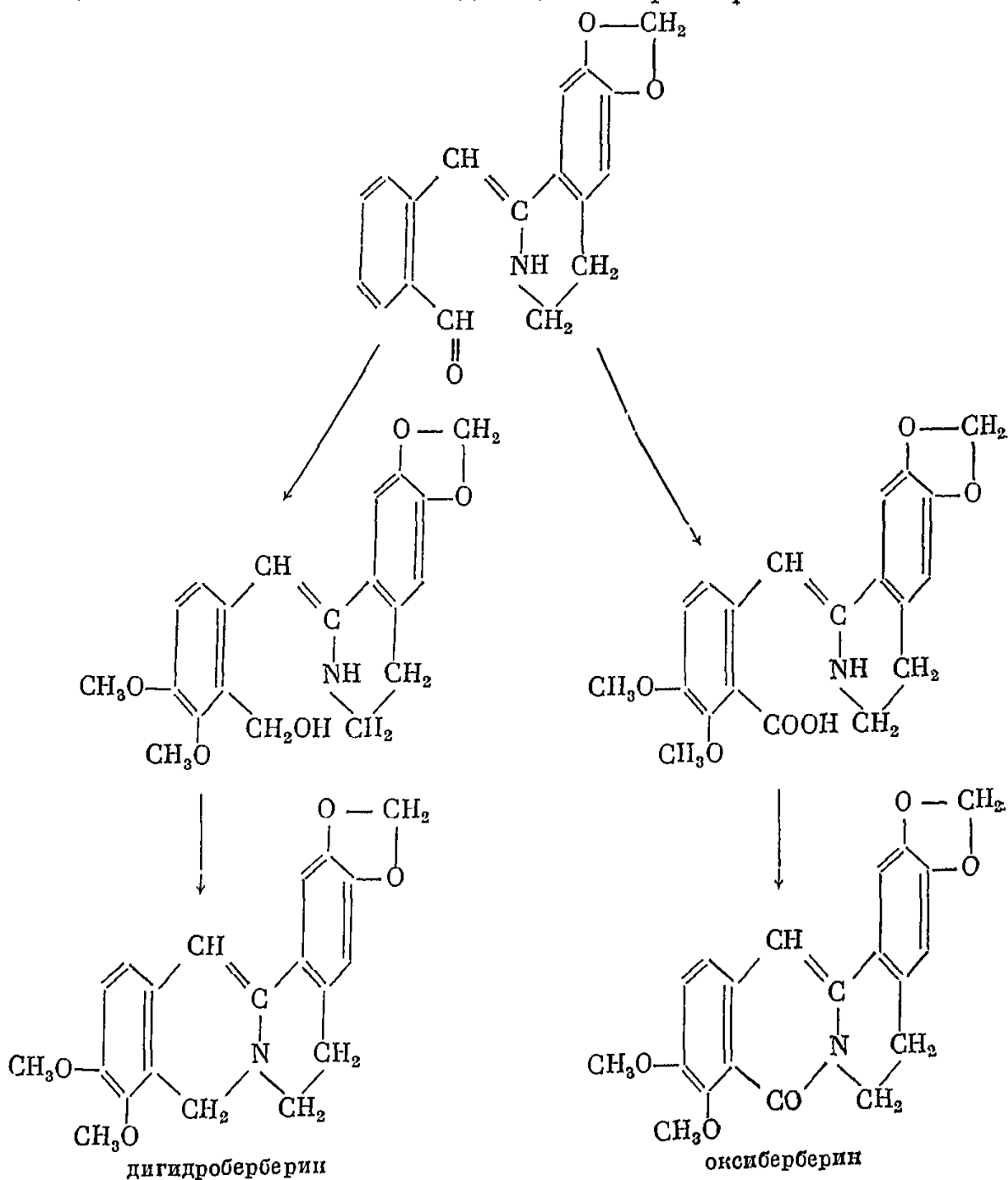
Строение берберубина было установлено Шпетом на основании изучения продуктов окислительного распада этилового эфира тетрагидробер-

берубина. При этом были получены гидрастовая и 3-этокси-4-метоксифта-левая кислоты.

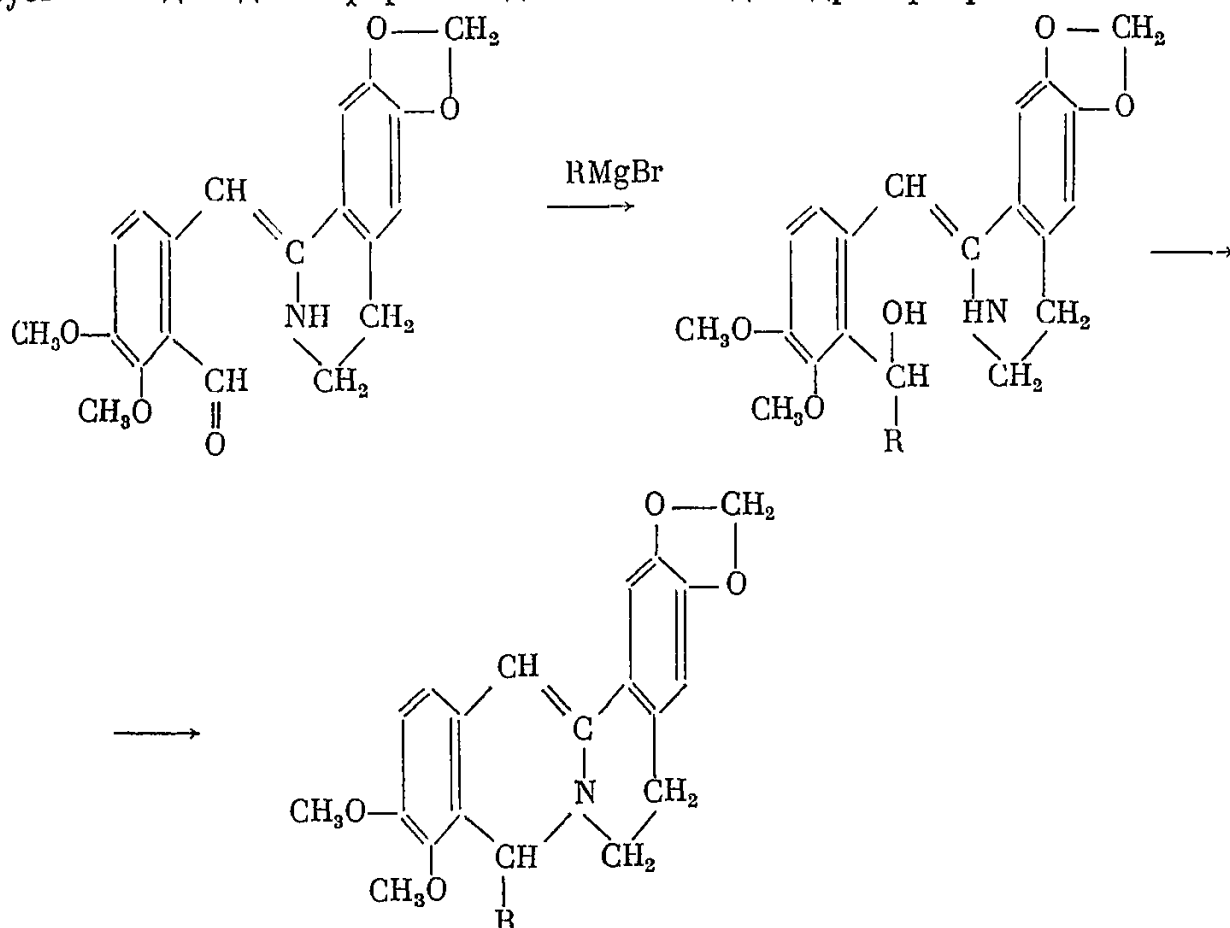
Получение этих кислот возможно лишь в случае, если берберубин является частично деметилированным берберином и имеет следующее строение



При нагревании со щелочами с берберином происходит реакция Каниццо, ведущая к образованию оксиберберина и дигидроберберина, что доказывает его альдегидный характер

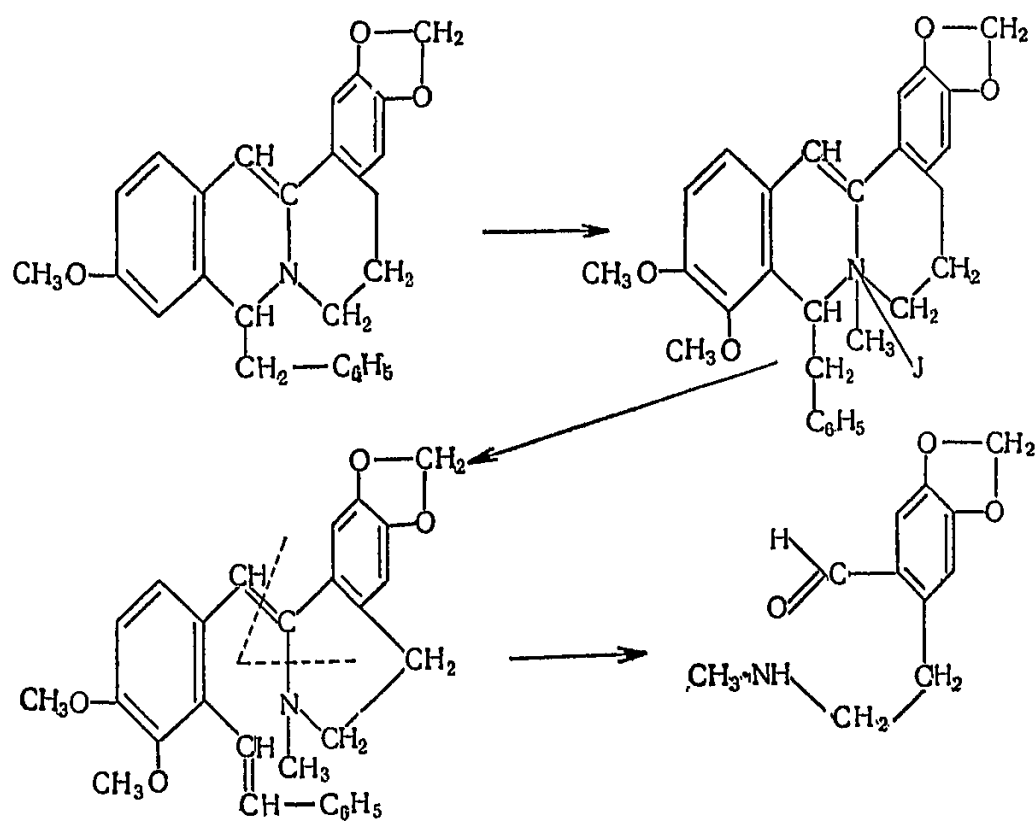


При действии магниорганических соединений берберин тоже реагирует в альдегидной форме и дает 1-алкилдигидроберберины

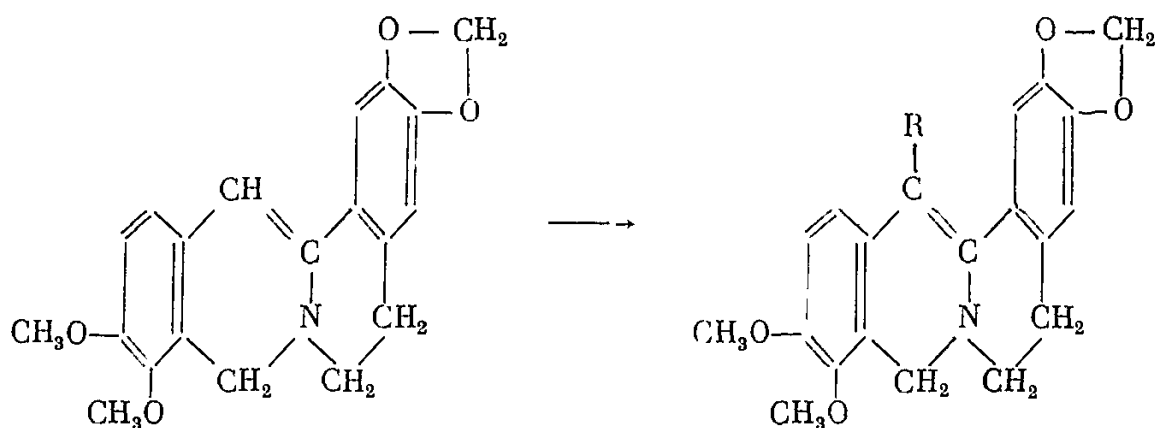


Эти α -алкилдигидроберберины представляют интерес в том отношении, что при их помощи удастся осуществить переход от берберина к гидрастинину.

Для этого алкилдигидроберберин (например, бензилдигидроберберин) переводят в иодметилат; последний при нагревании со щелочами претерпевает гофманский распад с образованием дес-основания, которое при окислении дает гидрастинин

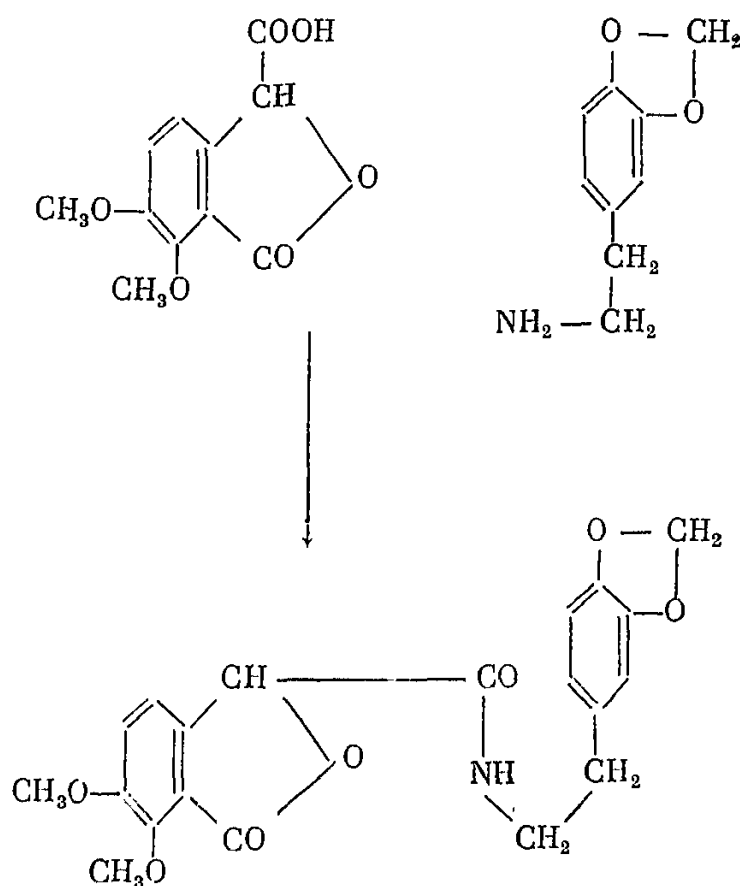


Нужно отметить, что в молекуле дигидроберберина водород, стоящий в положении 4, отличается большой подвижностью, так что при метилировании, проведенном в известных условиях, наряду с обычным метилированием у азота, наблюдается также и алкилирование у углерода 4



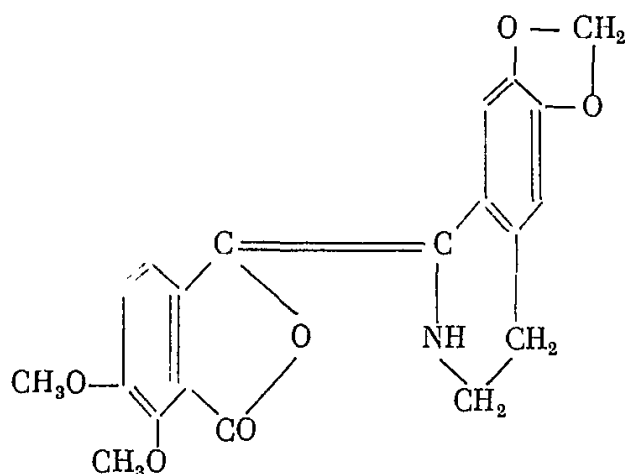
Синтез берберина. Синтетическое получение берберина (а также различных его изомеров и производных) было осуществлено Перкином, Робинсоном и Реем¹ в 1925 г.

Исходя из опиановой кислоты, они получили меконинкарбоновую кислоту, которая при конденсации с пиперонилэтиламином дала соответствующий амид

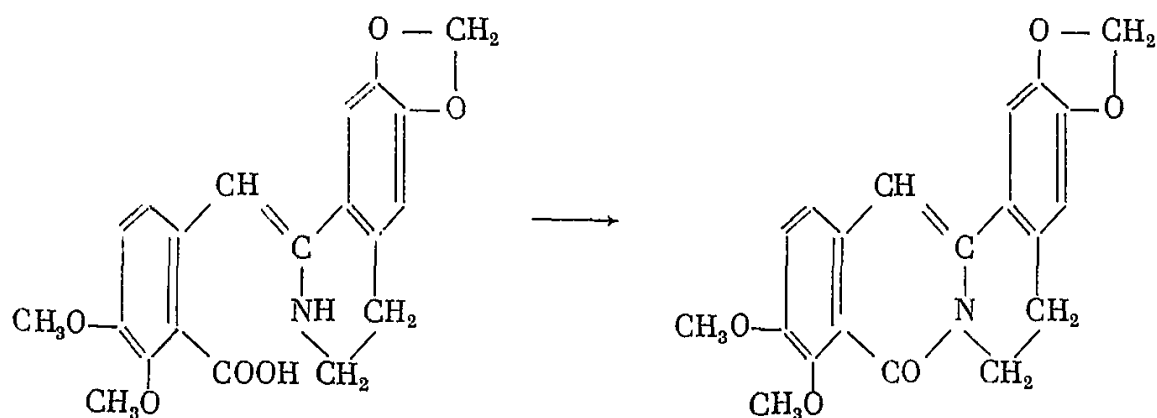


¹ Синтезы, описанные ранее Пиктэ и Гамсом, после проверки их другими авторами оказались не соответствующими действительности.

При действии хлорокиси фосфора это вещество циклизуется в изохинолиновое производное



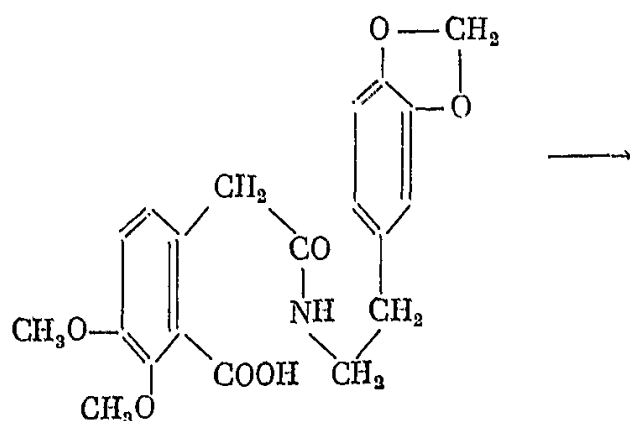
При восстановлении это вещество дает оксиберберин

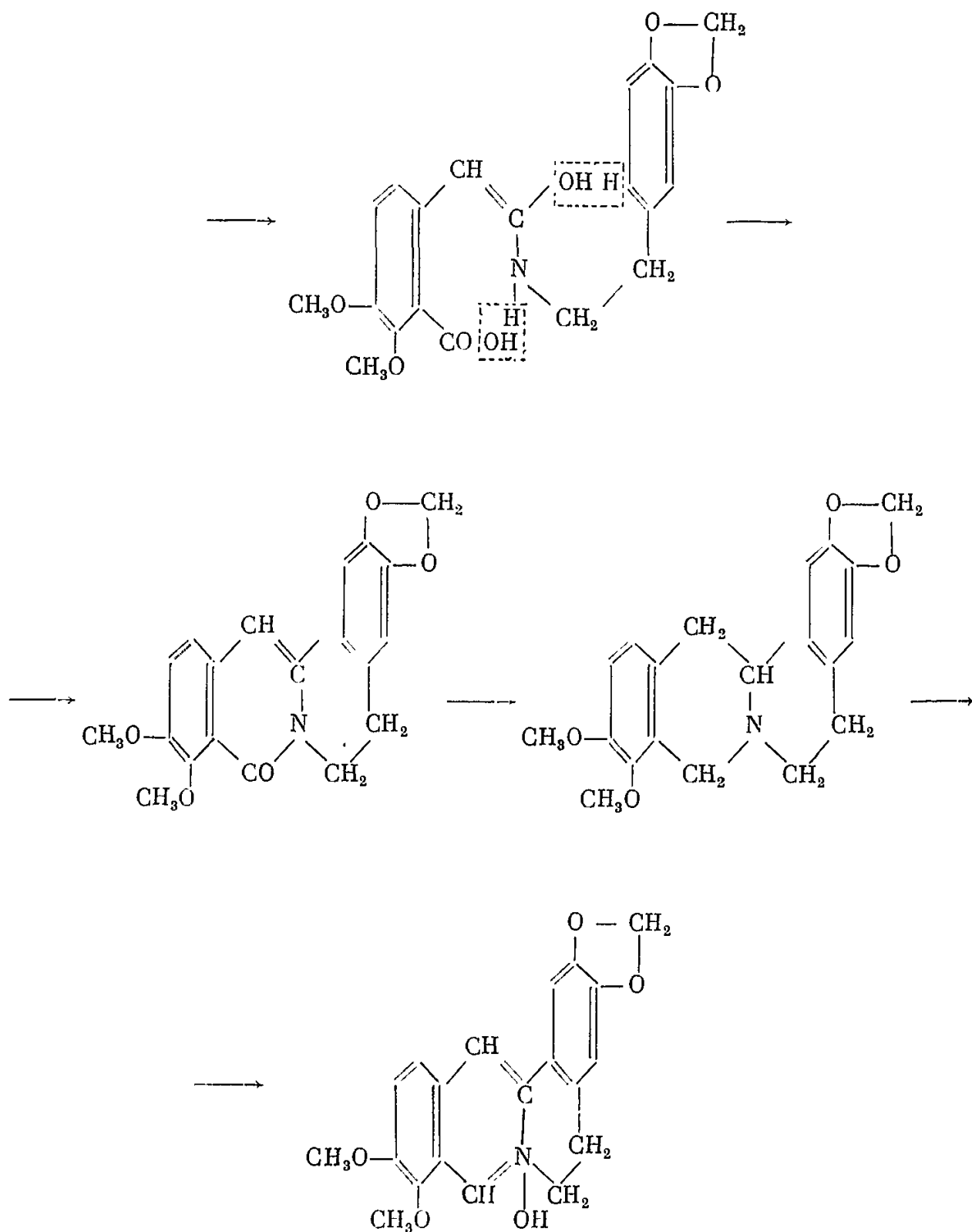


Путем электрохимического восстановления оксиберберин может быть превращен в тетрагидроберберин, который при действии слабых окислителей дает и самый берберин.

Второй синтез оксиберберина был сделан Перкином и его сотрудниками в 1927 г. Они исходили из диметоксигомофталевой кислоты (или, точнее, ее ангидрида), которую конденсировали с β -пиперонплатил-амином.

Полученное вещество при действии POCl_3 претерпевает одновременно двойное замыкание кольца с образованием оксиберберина





2. КАНАДИН $C_{20}H_{21}O_4N$

К а н а д и н находится в небольшом количестве в корнях *Hydrastis canadensis* L. (сем. лютиковых — *Ranunculaceae*), в которых он был открыт Хейлем в 1873 г. Кроме того, был найден в *Corydalis cava* (Mill.) Schweig et Körte, *C. cheilantheifolia* Hemsl., *C. ophiocarpa* Hook и *C. ternata* Nakai (сем. маковых — *Papaveraceae*).

Интересно отметить, что в коре новозеландского растения *Zanthoxylum brachyacanthum* F. Müll. (сем. рутовых — *Rutaceae*) в количестве около 1,85% находится его хлорометилат.

Физические свойства

Канадин кристаллизуется в шелковистых иглах, темп. пл. $133-134^{\circ}$; $[\alpha]_D = -299^{\circ}$ (в хлороформе). Нерастворим в воде, легко растворим в эфире. Дает кристаллические соли: Хлорметилат канадина, $C_{21}H_{24}O_4NCl + H_2O$ кристаллизуется в призматических иглах, темп. пл. 262° , $[\alpha]_D = -137^{\circ}$ (в водном растворе); легко растворим в горячей воде, хлороформе и спирте, нерастворим в ацетоне.

Химические свойства

По своим химическим свойствам канадин есть не что иное, как левовращающая форма тетрагидроберберина, с которым мы уже познакомились в главе о берберине.

При восстановлении берберина получается рацемический тетрагидроберберин, который путем кристаллизации его соли с бромокамфорсульфоновой кислотой может быть разделен на правый и левый антиподы. Из этих последних левая форма оказалась идентичной с природным канадином.

Хлорметилат, выделенный из *Zanthoxylum*, был идентифицирован с хлорметилатом, приготовленным из природного канадина.

3. НАНДИНИН $C_{19}H_{19}O_4N$

Аморфный н а н д и н и н выделен Эйкманом в 1884 г. из коры *Nandina domestica* Thunb. Значительно позднее, в 1925 г., он был получен в кристаллическом виде.

Физические и химические свойства

Нандинин кристаллизуется из спирта в пластинках, темп. пл. $145-146^{\circ}$, $[\alpha]_D = +63,2^{\circ}$ (C_2H_5OH). Дает кристаллический хлоргидрат, содержит третичный атом азота, метоксильную и гидроксильную группы. При метилировании диазометаном дает О-метилнандинин, идентичный с *d*-тетрагидроберберином (*d*-канадин).

4. ОФИОКАРПИН $C_{20}H_{21}O_5N$

О ф и о к а р п и н был выделен Манске [1] в 1939 г. из *Corydalis ophiocarpa* Hook (сем. маковых — *Papaveraceae*).

Физические свойства

Офиокарпин кристаллизуется из метилового спирта в виде крупных призм, темп. пл. 188° , $[\alpha]_D = -284^{\circ}$ ($CHCl_3$). Дает подметилат.

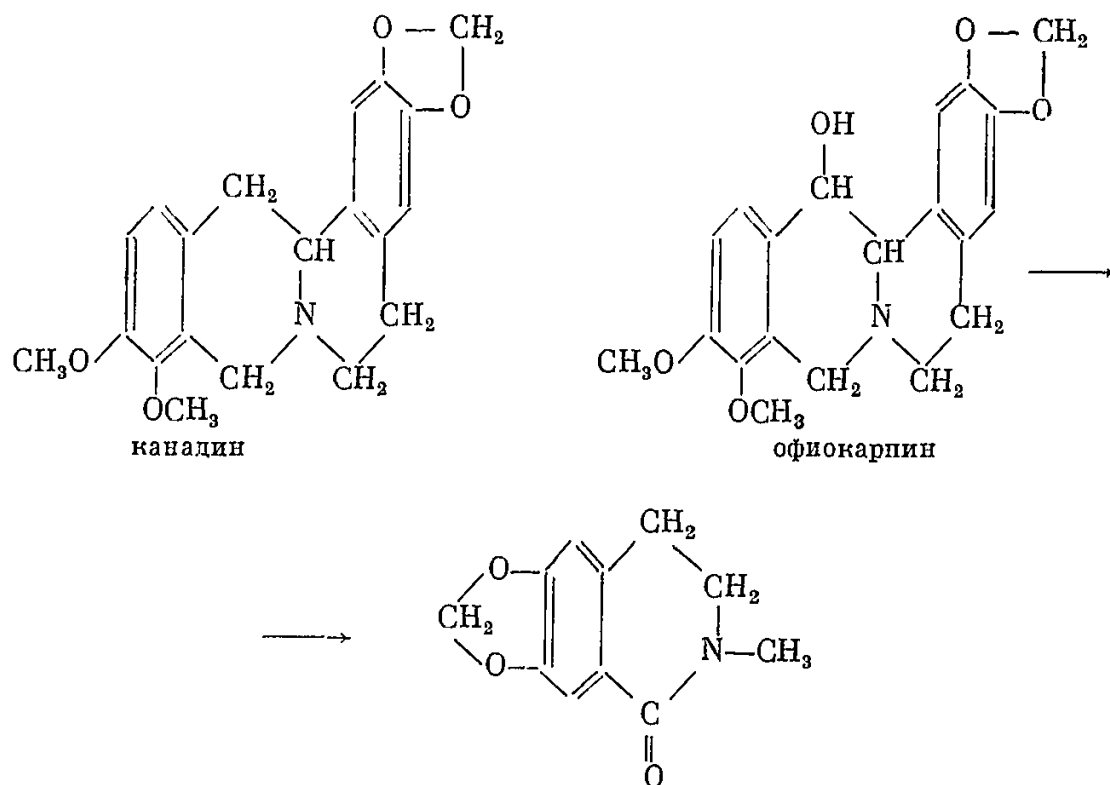
Химические свойства и строение

Офиокарпин содержит одну гидроксильную, одну метилendioкси- и две метоксильные группы. Установление строения этого алкалоида не представляло трудностей, так как при нагревании его с соляной кислотой выделялось желтое основание, переходящее при окислении иодом и последующем восстановлении в *dl*-канадин.

При окислении офиокарпина перманганатом калия получается 6,7-метилендиокси-1-кето-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин (нороксигидрастинин).

Факт получения нороксигидрастинина исключает для гидроксильной группы в офиокарпине положение 5 или 6.

Офиокарпин рассматривается как оксиканадин, в котором спиртовая гидроксильная группа находится в положении 13.



Л и т е р а т у р а

1. R. M a n s k e. Canad. J. Res., В 17, 51 (С., 1939, II, 855); В 20, 57 (С. А., 1942, 3604).

5. ПАЛЬМАТИН $C_{21}H_{23}O_5N$ ($=C_{21}H_{22}O_4N \cdot OH$)

П а л ь м а т и н был впервые выделен Файстом в 1906 г. из так называемого «Корня колумбо», представляющего собой корневище восточно-африканского вьющегося растения *Jateorhiza Columbo* (синон. *Jatrorrhiza palmata* Lam., *Cocculus palmatus*, *Menispermum palmatum*) из сем. *Menispermaceae*.

Далее, его присутствие было доказано в *Berberis vulgaris* L., *B. Thunbergii* DC. и *B. heteropoda* Schrenk. Его тетрагидропроизводное было найдено также в небольшом количестве в *Corydalis cava* (Mill.) Schweig et Körte, а также в *Coptis japonica* Mak., *Phellodendron amurense* Rupr., *Coccinium blumeianum* Miers. и *Fibraurea chloroleuca* Miers.

Физические свойства

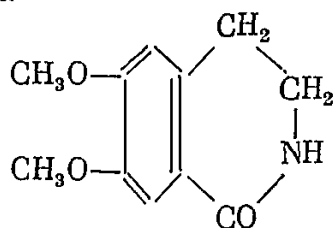
Пальматин — четвертичное основание, которое в свободном виде получено не было. Обычно имеют дело с его солями $C_{21}H_{22}O_4N \cdot X$, которые хорошо кристаллизуются и окрашены в желтый цвет. Иодид $C_{21}H_{22}O_4NJ \cdot 2H_2O$ кристаллизуется в желтых иглах, темп. пл. 240°.

Химические свойства и строение

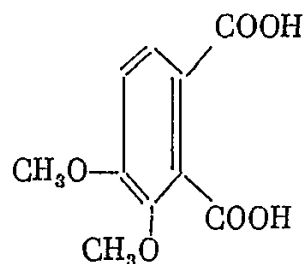
При восстановлении солей пальматина легко происходит присоединение четырех атомов водорода с образованием бесцветного тетрагидропальматина $C_{21}H_{25}O_4N$, имеющего свойства третичного основания.

Кислородные атомы пальматина находятся все в виде четырех метоксильных групп.

При окислении пальматина перманганатом получается гемипиновая кислота и вещество, называемое коридальдином (получаемое при окислении алкалоида коридалина) и имеющее строение 6,7-диметокси-1-кетотетрагидроизохинолина

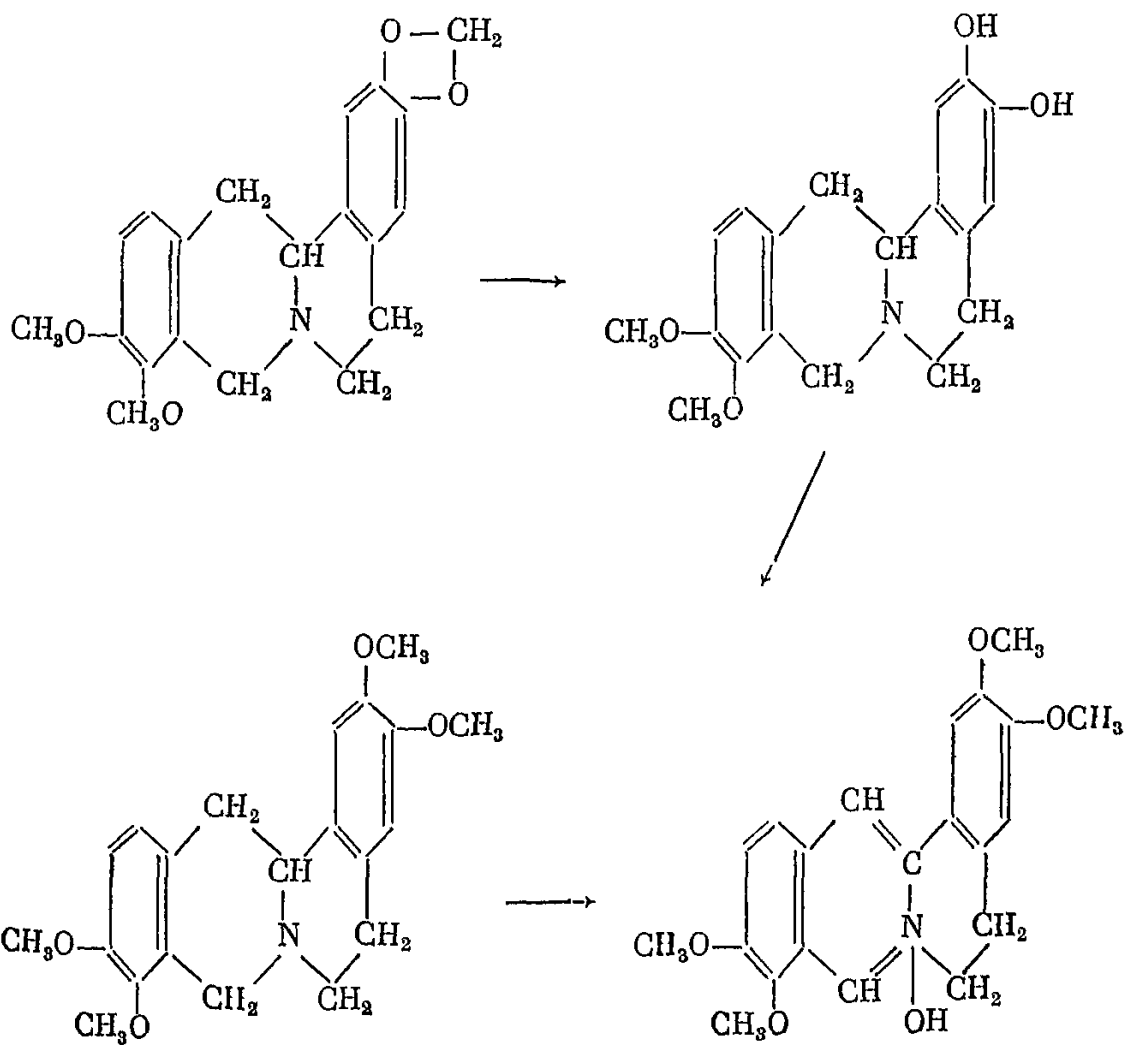


коридальдин



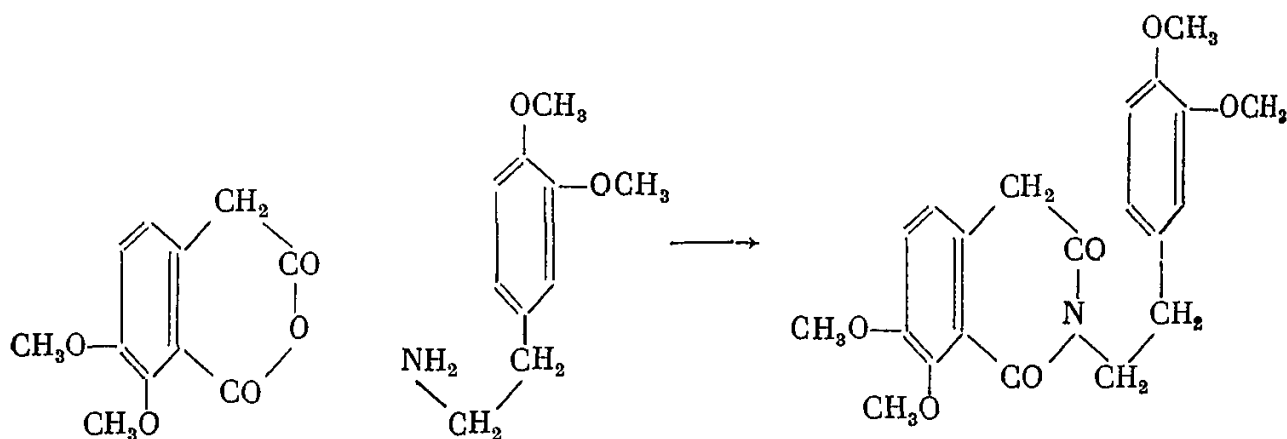
гемипиновая кислота

Эти данные показывают, что строение пальматина очень близко к строению берберина. Эта близкая связь была доказана способом, который сразу полностью установил структуру пальматина. При омылении метилendioксигруппы тетрагидроберберина было получено фенольное основание, которое затем метилировалось. Полученное таким образом вещество с четырьмя метоксильными группами оказалось идентичным с тетрагидропальматином. Это показывает, что оба алкалоида отличаются только тем, что на месте метилendioкси-группы берберина в пальматине стоят две метоксильные группы

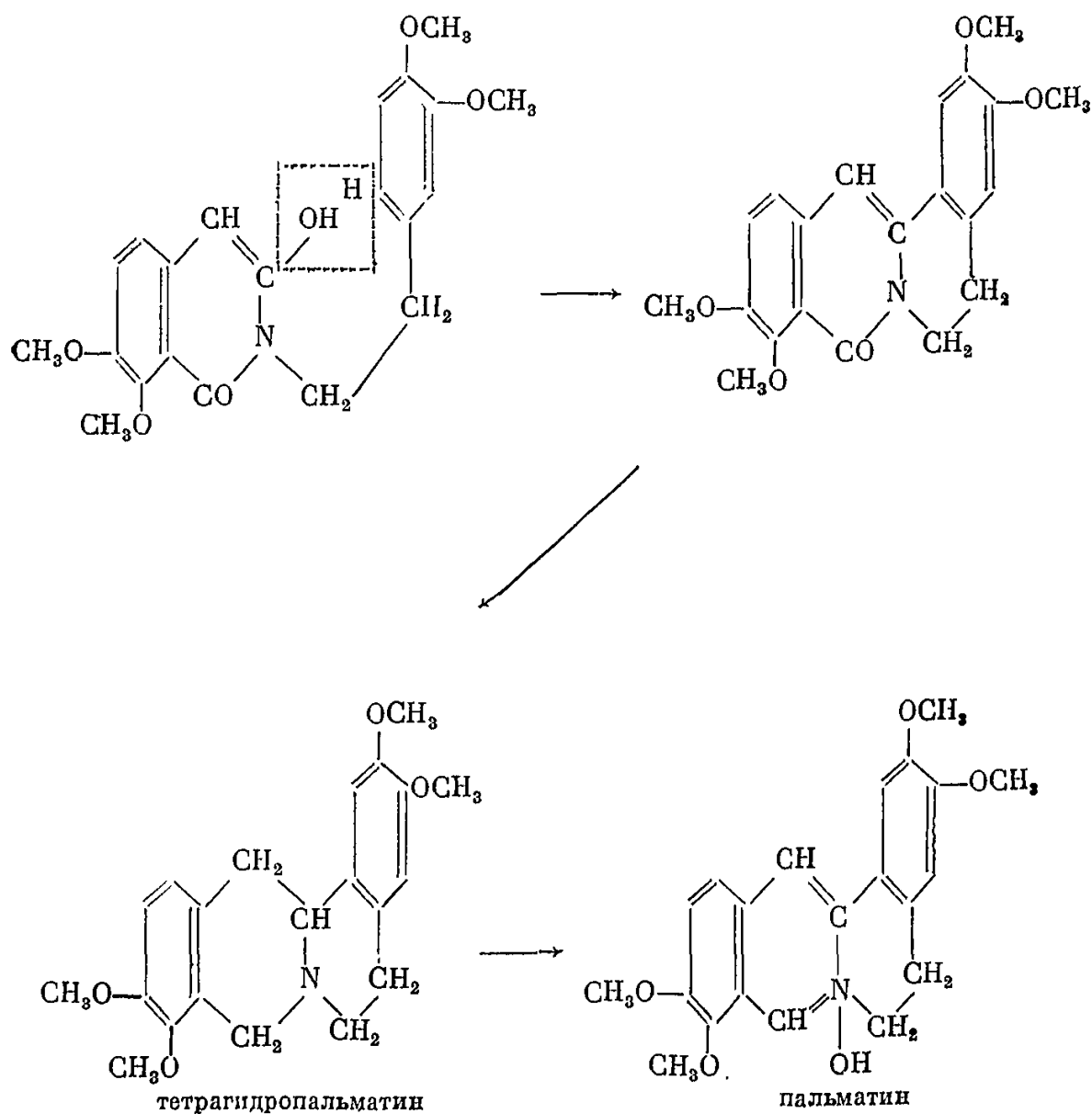


Синтез пальматина. При полной аналогии строения пальматина и берберина ясно, что методы синтеза последнего могли быть применены и к первому.

При конденсации ангидрида диметоксигомофталевой кислоты с вератрилэтиламином был получен амид



При действии POCl_3 это вещество легко циклизуется с образованием оксипальматина, дающего при электрохимическом восстановлении тетрагидропальматин, который, окисляясь, дает пальматин



6. СКУЛЕРИН И АУРОТЕНЗИН $C_{19}H_{21}O_4N$

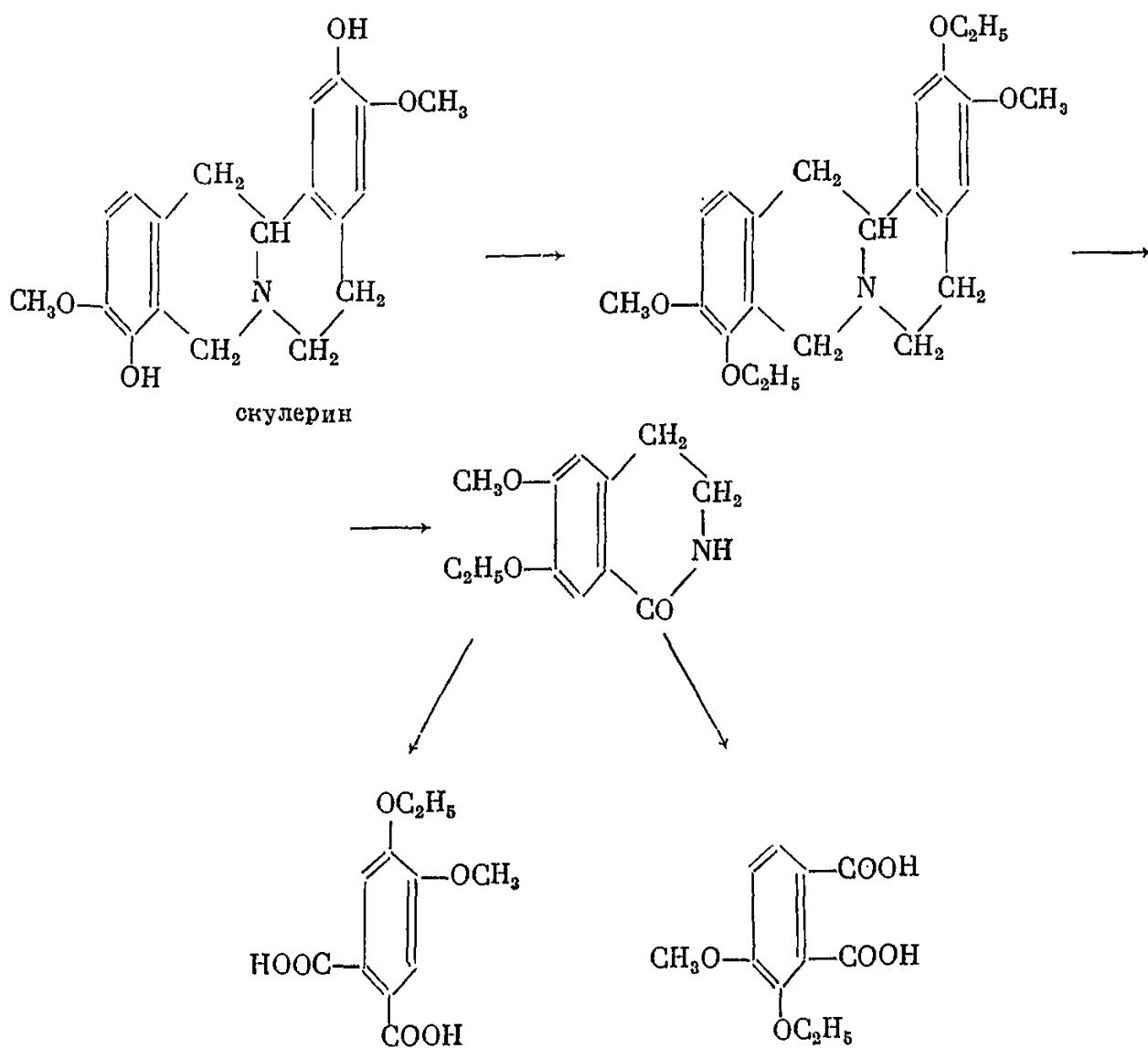
Скулерин найден в 1927 г. в *Corydalis tuberosa* DC. [1].

Позже он был выделен из других видов *Corydalis*: *C. caseana* A. Gray, *C. micrantha*. (Engelm.) A. Gray, *C. montana* (Engelm.) Britton, *C. scouleri* HK., *C. sibirica* Pers. [2, 3].

Ауротензин выделен из разных видов *Corydalis* [3] и рассматривается как молекулярное соединение *l*- и *dl*-скулерина.

Физические и химические свойства и строение

Скулерин плавится при 204° , дает хлоргидрат, темп. пл. $268-269^\circ$. Содержит две гидроксильные и две метоксильные группы. При метилировании скулерина образуется тетрагидропальматин. Осторожным окислением диэтилового эфира скулерина получается 6-метокси-7-этокси-1-кето-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин; при энергичном окислении образуется смесь из 4-этокси-5-метокси- и 3-этокси-4-метоксифталевых кислот. Отсюда выводятся следующие формулы строения скулерина и его этилового эфира, объясняющие образование указанных продуктов окисления:



Л и т е р а т у р а

1. J. Gadamers, E. Späth, Mosettig. Arch. Pharm., 265, 675 (1927).
2. R. Manske, Miller. Canad. J. Res., B 16, 153 (1938); B 17, 57, 94 (1939); B 20, 49 (1942).
3. R. Manske. Canad. J. Res., B 9, 436 (1933); B 15, 159 (1937); B 16, 438 (1938); B 17, 399 (1939); B 18, 75, 100 (1940); B 20, 53 (1942); B 21, 13 (1943).

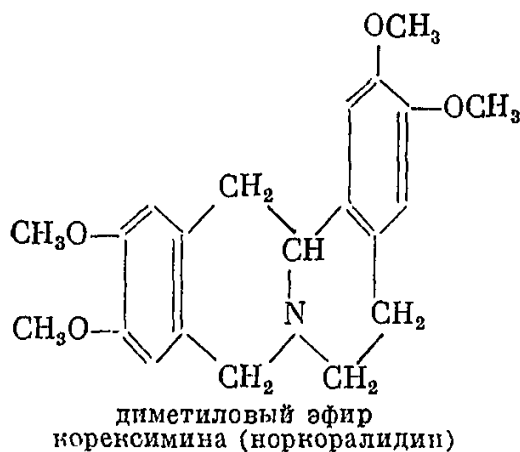
7. КОРЕКСИМИН $C_{19}H_{21}O_4N$

К о р е к с и м и н, выделенный Манске [1] из *Dicentra eximia* (Ker) Torr., ранее был назван F29.

Физические и химические свойства и строение

К о р е к с и м и н плавится при 262° , содержит две метоксильные и две гидроксильные группы.

При метилировании корексимины диазометаном получается диметиловый эфир, темп. пл. 177° . Последний является изомером тетрагидропальматина и, подобно ему, легко окисляется до четвертичного основания, что указывает на принадлежность его к типу тетрагидропротоберберина. Оптически активный корексимин легко рацемизируется и плавится при 157° . Смешанная проба его с синтетическим норкоралидином, строение которого точно установлено, не дает понижения температуры плавления



Отсюда следует, что корексимин представляет собой диоксидиметокситетрагидропротоберберин, а его диметиловый эфир — норкоралидин. Положение гидроксильных групп в корексимине остается неустановленным.

Это первый случай нахождения природного основания такого типа, в котором кольцевая циклизация происходит в п-положении к гидроксильной группе.

Л и т е р а т у р а

1. R. M a n s k e. J. Am. Chem. Soc., 72, 4796 (1950).

8. КОПТИЗИН $C_{19}H_{15}O_5N$ ИЛИ $(C_{19}H_{14}O_4N) OH$

К о п т и з и н был открыт Китасато в 1926 г. в корнях *Coptis japonica* Mak. (сем. лютиковых — *Ranunculaceae*). В 1931 г. Шпет нашел его тетрагидропроизводное в клубнях *Corydalis cava* (Mill.) Schweig et Körte (сем. маковых — *Papaveraceae*).

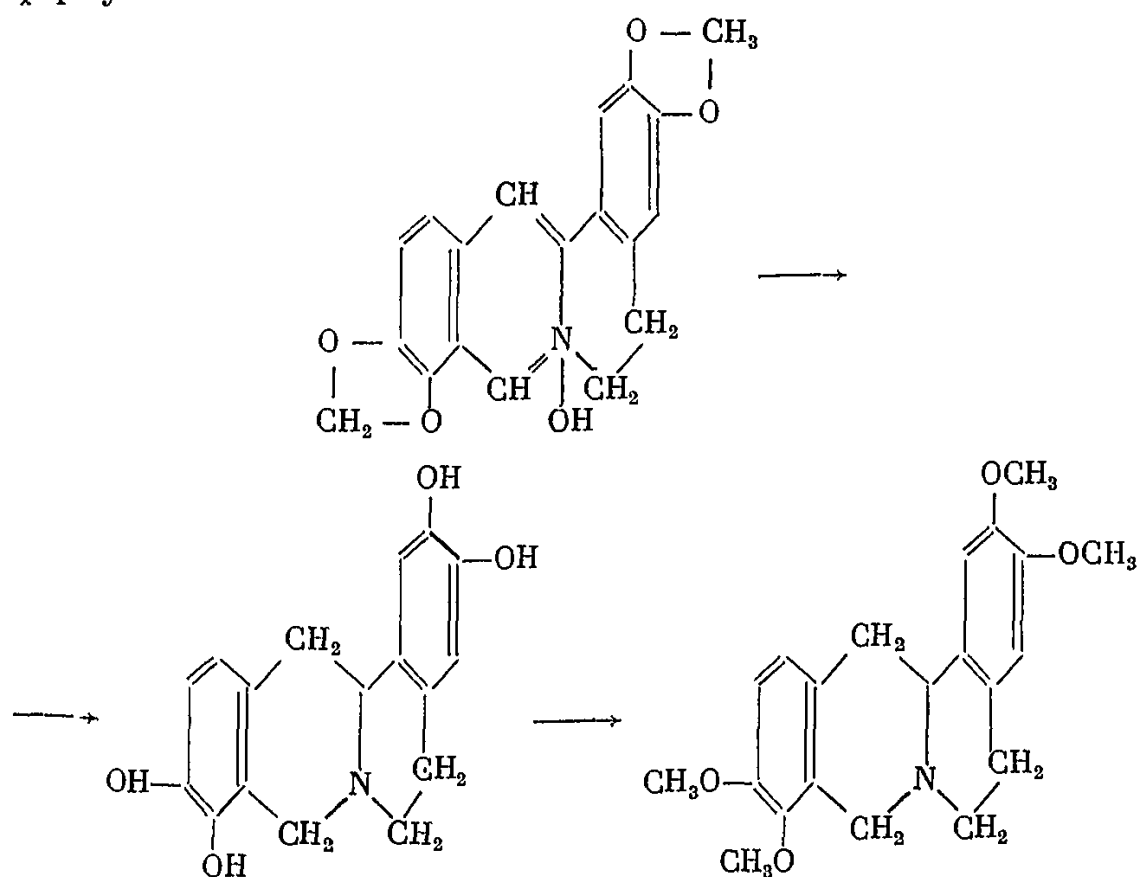
Физические свойства

Коптизин по общим своим свойствам очень похож на берберин: он тоже является четвертичным основанием и обычно получается в виде солей $C_{19}H_{14}O_4N \cdot X$, окрашенных в желтый цвет.

Химические свойства и строение

Коптизин при восстановлении легко дает бесцветное тетрагидропроизводное $C_{19}H_{17}O_4N$, являющееся слабым третичным основанием; темп. пл. 249° . Кислородные атомы коптизина находятся в виде двух метилendioкси-групп, и его формула может быть развернута в $C_{17}H_{10}N(O_2CH_2)_2$ совершенно аналогично формулам берберина $C_{17}H_{10}N(OCN_3)_2(CH_2O_2)$ и пальматина $C_{17}H_{10}N(OCN_3)_4$. Это наводит на мысль, что коптизин должен иметь строение, аналогичное этим двум алкалоидам. Подвергая метилendioкси-группу омылению путем нагревания с серной кислотой и флороглюцином¹, было получено фенольное основание $C_{17}H_{10}N(OH)_4$, которое при метилировании диазометаном дало вещество, идентичное с пальматином. Это показывает, что коптизин является полным аналогом пальматина, в котором вместо четырех метоксильных групп имеем две

—O—
—O—CH₂-группы. Его строение, таким образом, выражается следующей формулой:



Синтез коптизина был осуществлен путем соответствующей перестройки двух других оснований, а именно: пальматина и протопина, которые оба были получены синтетически, так что эти методы перестройки являются одновременно и полным синтезом коптизина.

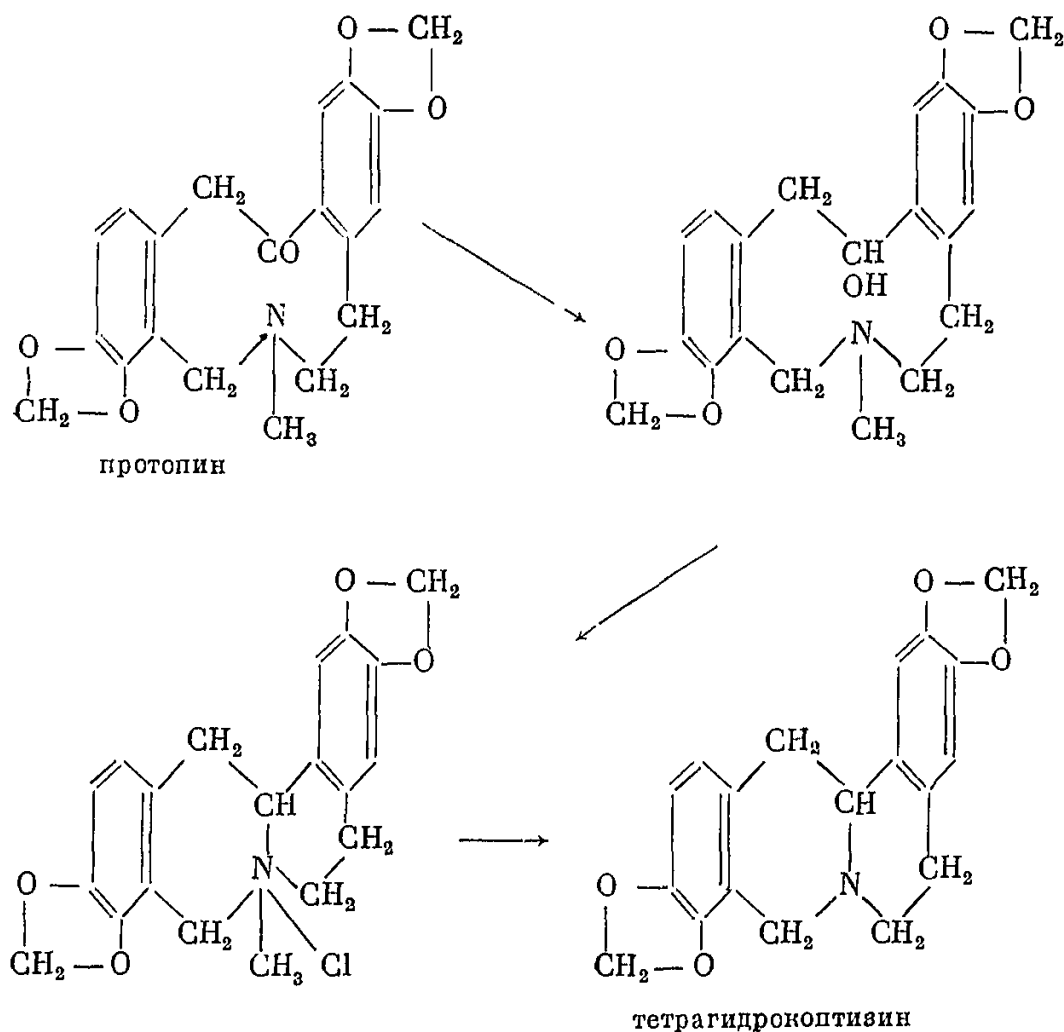
Подвергая метоксильные группы тетрагидропальматина² омылению, было получено фенольное основание с четырьмя гидроксильными группами. Метилирование последних представляло собой очень трудную экспериментальную задачу³.

¹ При омылении этих групп отщепляется формальдегид; для того чтобы его обезвредить, т. е. избежать его конденсации с продуктами реакции, и прибавляют флороглюцин, который легко с ним соединяется.

² С самим пальматином провести метилирование не удалось.

³ Реакция метилирования вообще мало разработана с экспериментальной стороны.

Ее удалось разрешить, нагревая упомянутое выше фенольное основание с метилатом натрия и метиленхлоридом CH_2Cl_2 в эвакуированных трубках. При этом было получено небольшое количество вещества, идентичного с тетрагидрокоптизином. Синтез, исходя из протопина, протекает следующим путем: при восстановлении этого алкалоида получается дигидропротопин, имеющий вместо >CO -группы группу >CH(OH) . При нагревании последнего с HCl он претерпевает циклизацию с образованием четвертичного изодигидропротопинхлорида. Последний при сухой перегонке отщепляет CH_3Cl и дает тетрагидрокоптизин



9. СИНАКТИН $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$

Синактин был выделен Гото и Судзуки в 1929 г. из японского растения *Sinomonium acutum* Rehdad. Wils. (сем. *Menispermaceae*), а в 1938 г. Манске из *Fumaria officinalis* L.

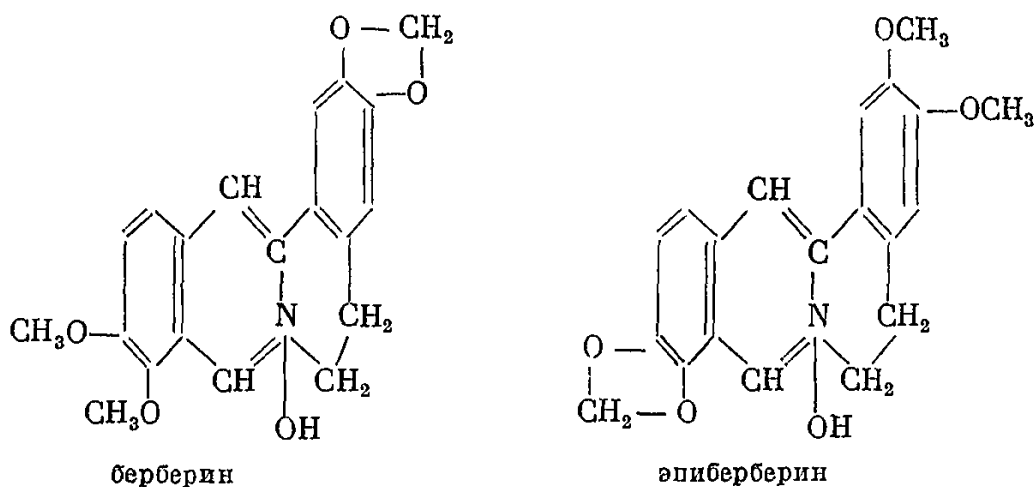
Физические свойства

Синактин — бесцветное кристаллическое вещество; темп. пл. 175° , $[\alpha]_D = -312^\circ (\text{CHCl}_3)$.

Химические свойства и строение

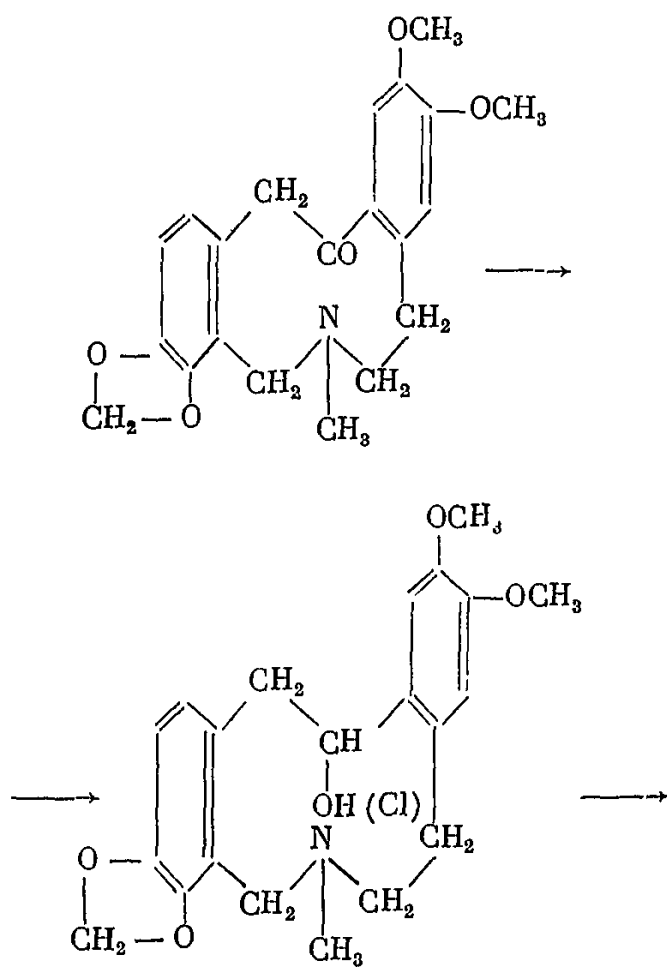
При действии слабых окислителей это третичное основание легко теряет четыре атома водорода, давая желтые соли четвертичного дегидросинактина, очень похожие на соли берберина, пальматина и др. При обратном восстановлении этих солей получается рацемический синактин, темп. пл. 168° .

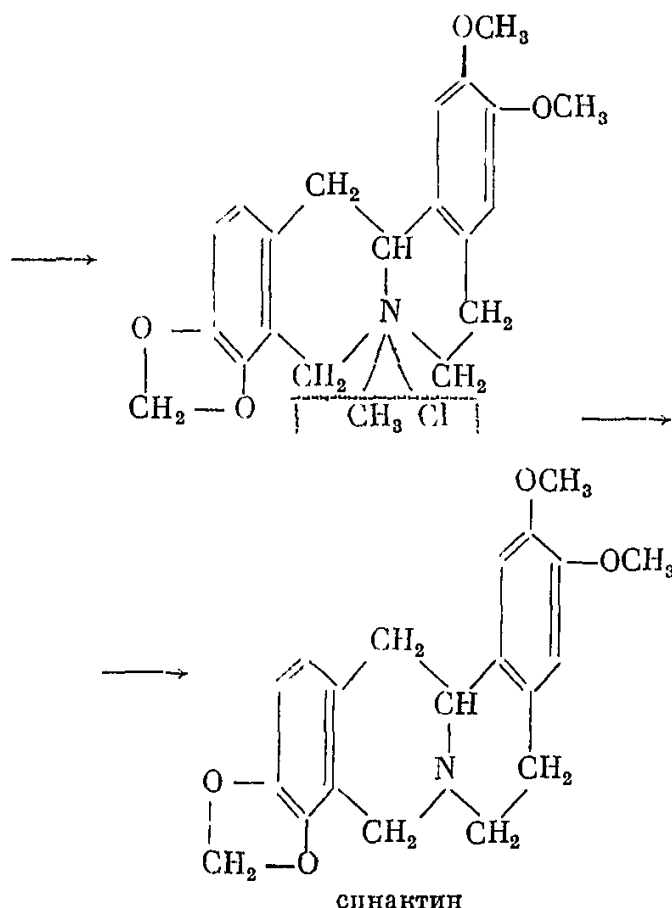
Установление строения этого алкалоида не представляло затруднений, так как за несколько лет перед этим Перкин получил синтетическое вещество, названное им эпиберберином и отличающееся от берберина только тем, что метоксильные и метилendioкси-группы поменялись местами



Сравнение свойств рацемического синактина и тетрагидроэпиберберина показало их идентичность, чем и было установлено строение синактина. Для полного синтеза рацемический тетрагидроэпиберберин был подвергнут при помощи виннокислых солей расщеплению на оптически активные компоненты, для которых было найдено: темп. пл. $178-179^\circ$ и $[\alpha]_D = \pm 302^\circ$.

Синтез эпиберберина был проведен, исходя из алкалоида криптопина (который, с своей стороны, был получен синтетически), и совершенно аналогичен получению копизина из протопина





10. ХЕЛАНТИФОЛИН $C_{19}H_{19}O_4N$

Хелантифолин был открыт Манске [1] в *Corydalis scouleri* Н.К., *C. sibirica* Pers. и *C. cheilantheifolia* Hemsl.

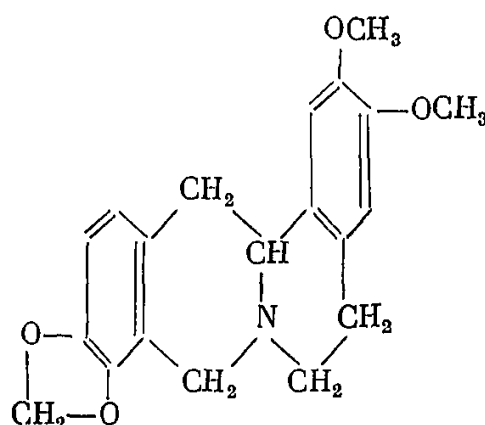
Физические свойства

Хелантифолин легко кристаллизуется из горячего метилового спирта, темп. пл. 184° , $[\alpha]_D = -311^\circ$ (CH_3OH).

Химические свойства и строение

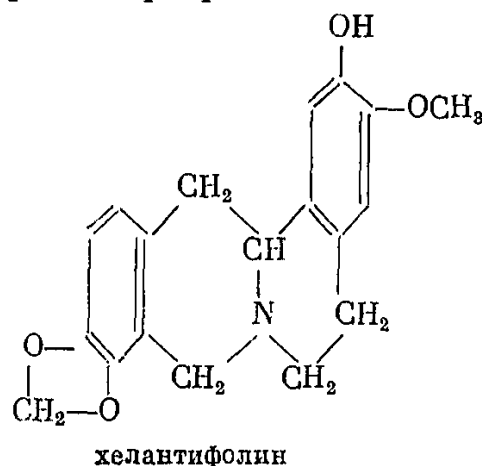
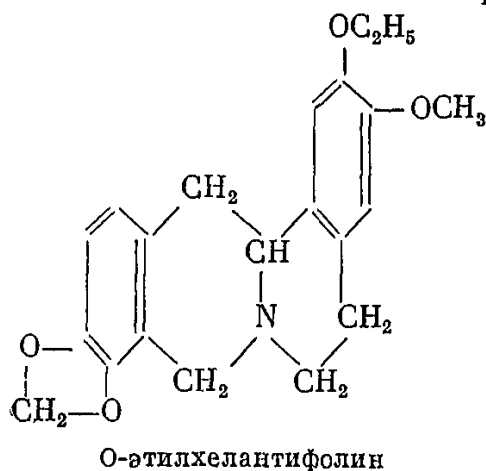
Хелантифолин — третичное основание, содержащее метоксильную, метилендиокси-группы и фенольную гидроксильную группу.

При метилировании хелантифолина получилось вещество, темп. пл. 177° , идентичное с синактином



При окислении О-этилхелантифолина перманганатом образуется 6-метокси-7-этокси-1-кето-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, темп. пл. 195° . Это указывает, что гидроксильная группа этого алкалоида в тетрагидро-

протобербериновом ядре занимает положение 2, откуда следует, что хелантифолин является 2-О-деметилтетрагидроэпиберберинном



Л и т е р а т у р а

1. R. M a n s k e. Canad. J. Res., В 14, 354 (1936); В 18, 75, 100 (1940); В 20, 57 (1942).

11. КАПАУРИН, КАПАУРИДИН $C_{21}H_{25}O_5N$ И КАПАУРИМИН $C_{20}H_{23}O_5N$

Капаурин и капауридин выделены из *Corydalis aurea* Willd., *C. micrantha* (Engelm.) A. Gray, *C. montana* (Engelm.) Britton. и *C. pallida* Pers. [1].

Из последних двух растений кроме капаурина и капауридина выделен еще капауримин (Манске, 1933).

Физические свойства

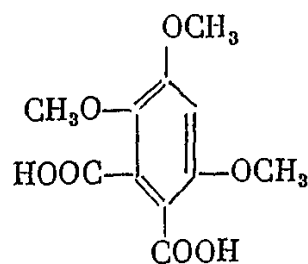
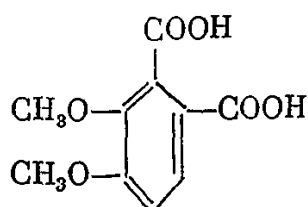
Капаурин кристаллизуется из метилового спирта в призмах, темп. пл. 164° .

Капауридин кристаллизуется из смеси хлороформа и метилового спирта, плавится при 208° ; оптически неактивен.

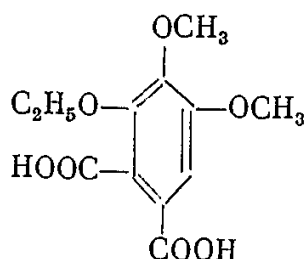
Капауримин плавится при 212° , $[\alpha]_D = -287^\circ$ ($CHCl_3$).

Химические свойства и строение

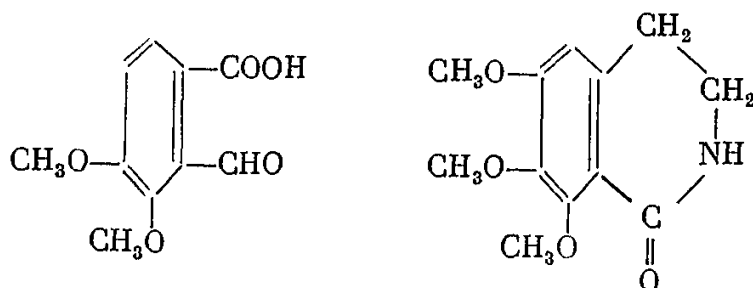
Капаурин — третичное основание; содержит четыре метоксильных и одну фенольную гидроксильную группу. При метилировании диазометаном образует О-метилловый эфир, темп. пл. 152° . Окисление О-метилового эфира иодом дает иодид четвертичного основания, который при восстановлении превращается в *dl*-метилловый эфир тетрагидрокапауридина. Свойства капаурина позволяют отнести его к производным протоберберина. Расположение замещающих групп в бензольных кольцах было установлено на основании изучения продуктов окисления метилового и этилового эфиров капаурина. При окислении О-метилового эфира капаурина перманганатом калия образуются гемипиновая и 3,4,5-триметоксифталевая кислоты



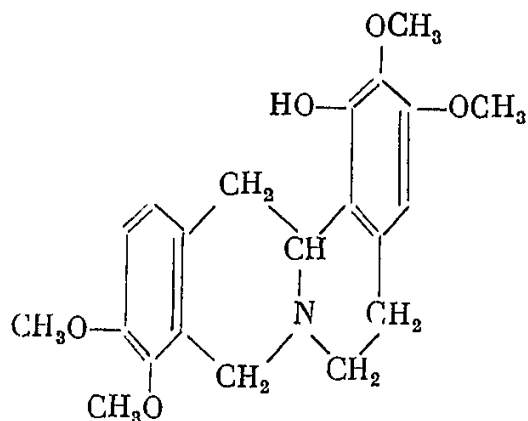
Этиловый эфир капаурина при окислении дает 3-этокси-4,5-диметоксифталевую кислоту. Капаурин при окислении образует только гемипиновую кислоту. Это показывает, что гидроксильная группа в капаурине находится в положении 1



При окислении метилового эфира капаурина в условиях, аналогичных для коридальдина, получается вещество $C_{22}H_{23}O_8N$, образующее при гидролизе с разбавленной HCl ψ -опиановую кислоту и 6,7,8-триметокси-1-кето-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, строение которого было доказано синтезом



Строение самого капаурина можно выразить формулой



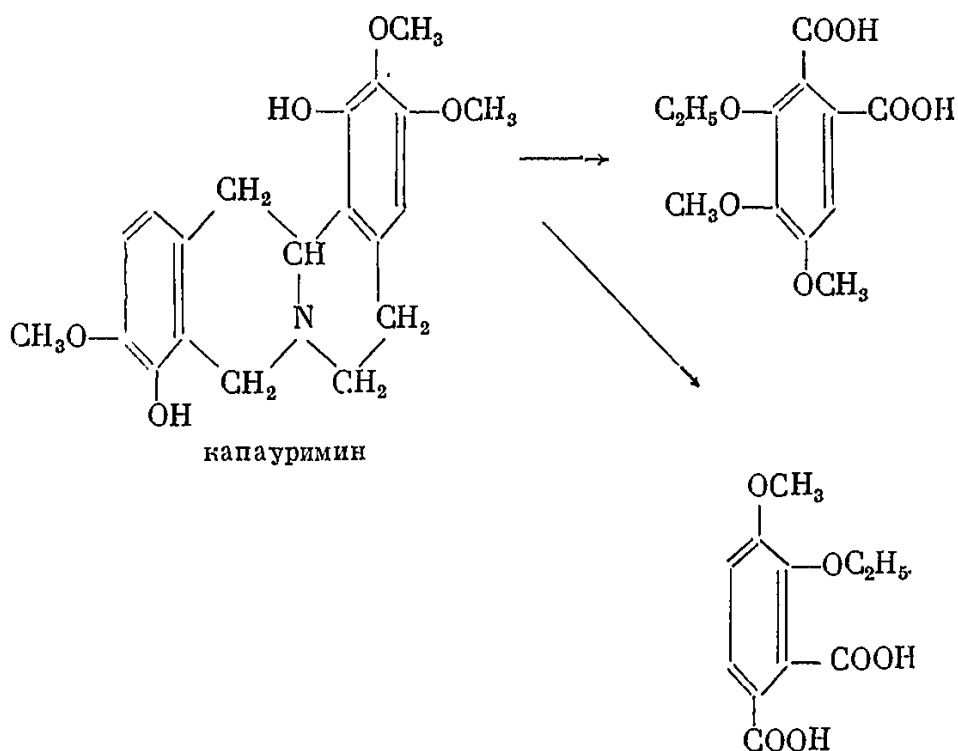
Это первый случай нахождения протоберберина с пятью заместителями.

Капауридин $C_{21}H_{25}O_5N$ (рацемический капаурин). При метилировании диазометаном дает *dl*-O-метилловый эфир капаурина.

Капауримин $C_{20}H_{23}O_5N$ содержит 3 метоксильные группы и две фенольные гидроксильные группы.

При метилировании диазометаном дает O-метилловый эфир капаурина.

Поскольку установлено, что капаурин является производным протоберберина, оставалось определить положение гидроксильных групп в капауримине. Для этого капауримин был подвергнут этилированию диазоэтаном с последующим окислением этилированного вещества [2]. При этом были получены две кислоты, охарактеризованные в виде производных—этилимидов. Одна кислота оказалась идентичной с 3-этокси-4-метоксифталевой кислотой, полученной из скулерина, другая оказалась 3-этокси-4,5-диметоксифталевой кислотой, полученной из этилированного капаурина. Отсюда было возможно сделать вывод о строении капауримина



Л и т е р а т у р а

1. R. M a n s k e. Canad. J. Res., В 18, 80 (С., 1940, I, 3521); В 20, 49 (С. А., 1942, 3178).
2. R. M a n s k e. J. Am. Chem. Soc., 69, 1800 (1947).

12. ИЗОКОРИПАЛЬМИН (ТЕТРАГИДРОКОЛУМБАМИН) $C_{20}H_{23}O_4N$

Изокорипальмин был открыт Шпетом и Гадамером в 1927 г. в клубнях *Corydalis cava* (Mill.) Schweig et Körte; в 1938—1943 гг. этот алкалоид был выделен Манске [1] из *C. caseana* A. Gray, *C. lutea* (L.) DC., *C. nobilis* Pers., *C. ochroleuca* Koch. и *C. platycarpa* Makino.

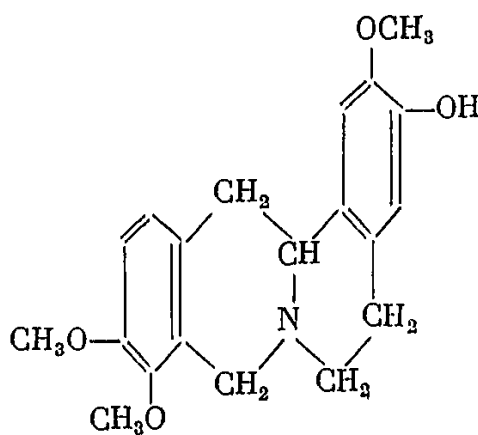
Физические свойства

Изокорипальмин кристаллизуется в бесцветных иглах, темп. пл. 223°.

Химические свойства и строение

Изокорипальмин — слабое третичное основание, содержит три метоксильные и одну фенольную гидроксильную группу.

Строение изокорипальмина. Путем непосредственного сравнения было показано, что изокорипальмин идентичен с правовращающим тетрагидроколумбамином (см. стр. 402) и имеет, таким образом, строение



Синтез изокоринопальмина был проведен совершенно аналогично синтезу тетрагидроколумбамина, исходя из правовращающей формы тетрагидроберберина.

Л и т е р а т у р а

1. R. M a n s k e. Canad. J. Res., В 16, 153 (1938); В 17, 89, 95 (1939); В 18, 288 (1940); В 21, 13 (1943).

13. КОЛУМБАМИН $C_{20}H_{20}O_4N(OH)$

К о л у м б а м и н находится в корнях *Jatrorrhiza palmata* Lam. («Корень колумбо») (*Coculus palmatus*) (сем. *Menispermaceae*), а также и в *Berberis vulgaris* L., *B. Thunbergii* DC., *B. heteropoda* Schrenk, *Coptys japonica* Mak. и *Archangelisia flava* L. (Merr.).

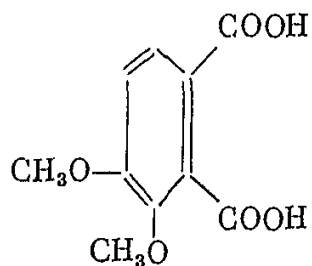
Физические свойства

Колумбамин, являющийся четвертичным основанием фенольного характера, не был изолирован как таковой. Удалось выделить только его тетрагидропроизводное $C_{20}H_{24}O_4N$, представляющее собой слабое третичное основание, кристаллизующееся в бесцветных иглах, темп. пл. 223—224°.

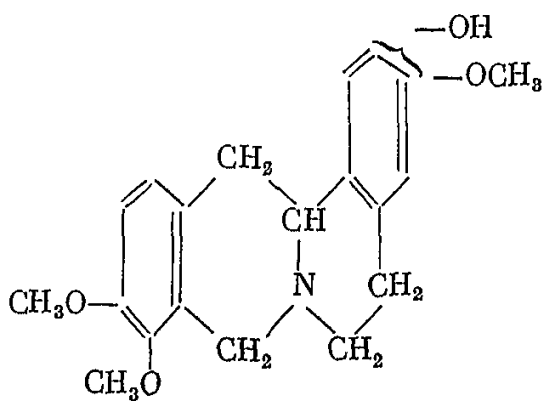
Химические свойства и строение

Колумбамин содержит три метоксильные и одну свободную фенольную гидроксильную группы и при метилировании последней дает тетрагидропальматин. Это показывает, что он имеет такой же скелет, как пальматин, и отличается от него тем, что одна из четырех метоксильных групп является омыленной.

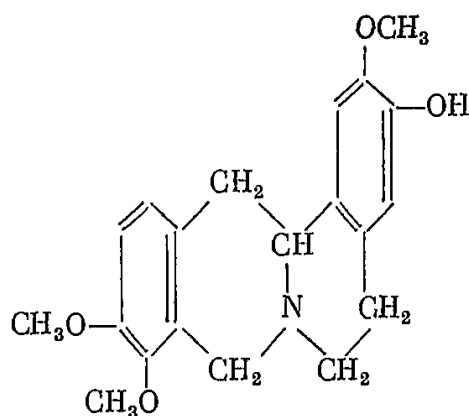
Для установления положения гидроксильной группы был применен тот же прием, как и в случае ятроррицина, т. е. гидроксил этилировался, а полученный О-этиловый эфир подвергался окислению. При этом была выделена гемипиновая кислота



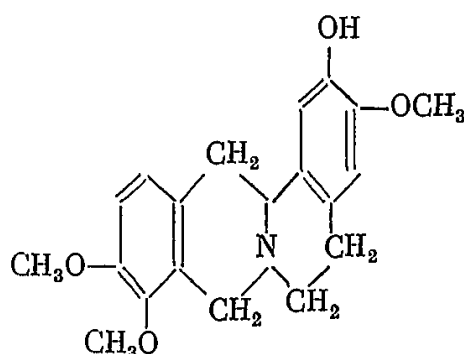
показывающая, что строение нижней половины колумбамина, ятроррицина и пальматина совершенно одинаково и что фенольный гидроксил должен стоять в верхнем кольце



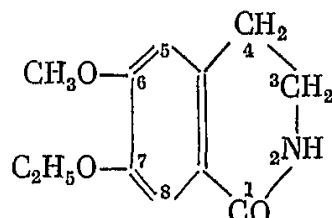
Так как для изомерного ятроррицина уже было доказано строение



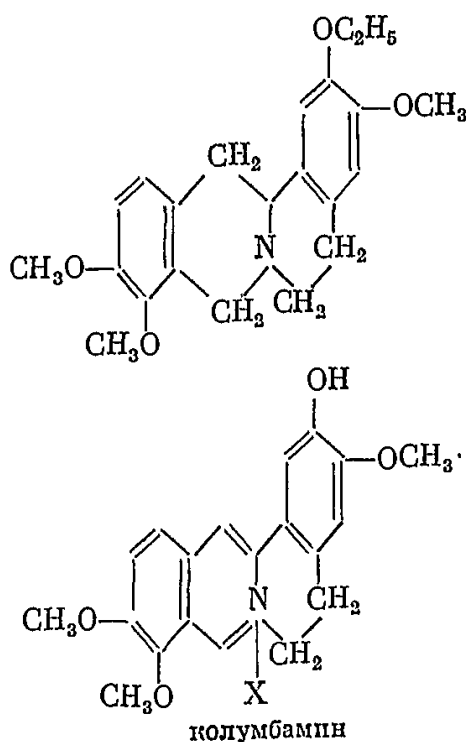
то для тетрагидроколумбамина остается только формула



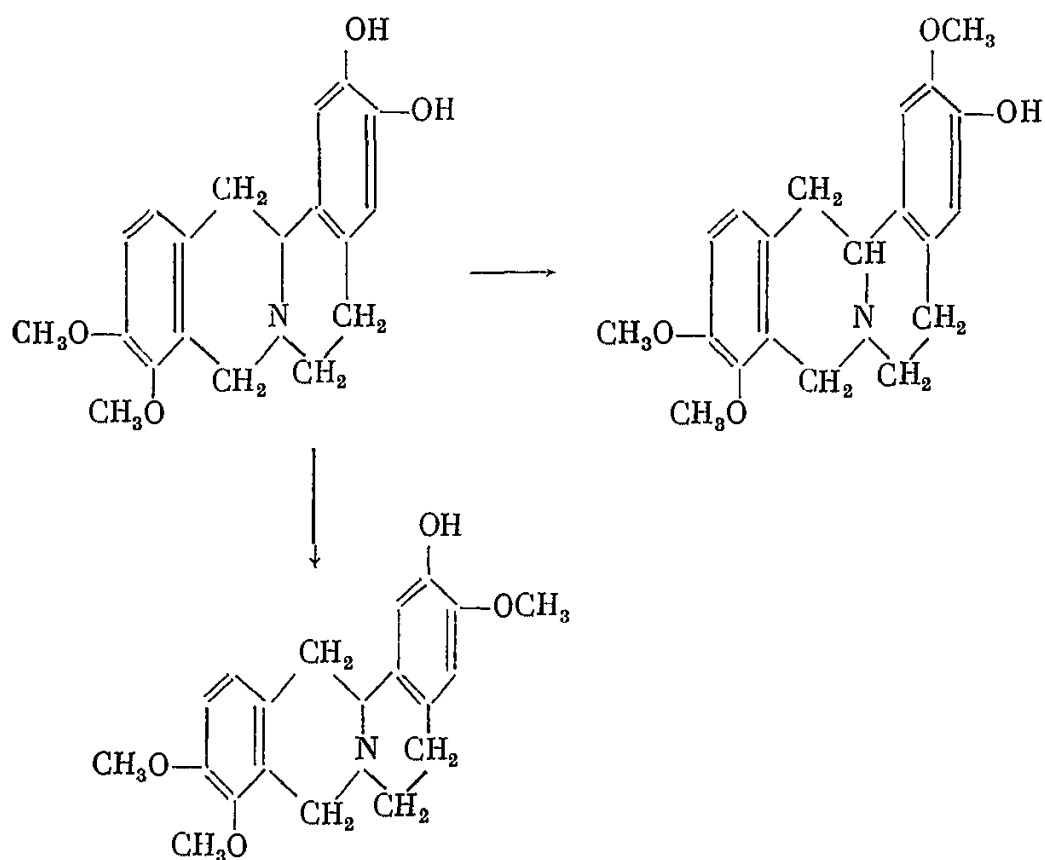
Это строение было подтверждено тем, что второй остаток, полученный при окислении О-этилового эфира колумбамина, оказался идентичным с 7-этокси-6-метокси-1-кетотетрагидроизохинолином



Отсюда ясно, что этиловый эфир тетрагидроколумбамина и сам колумбамин имеют строение



Синтез тетрагидроколумбамина. Синтез рацемического тетрагидроколумбамина был сделан одновременно с синтезом тетрагидроятроррицина. Фенольное основание, получаемое при омылении метилendioкси-группы тетрагидроберберина, дает при неполном метилировании диазометаном смесь тетрагидроколумбамина и ятроррицина, которые разделяются на основании различия в растворимости их хлоргидратов



14. КОРИПАЛЬМИН $C_{20}H_{23}O_4N$

К ори п а л ь м и н был выделен Шпетом в 1923 г. из клубней *Corydalis cava* (Mill.) Schweig et Körte (сем. *Papaveraceae*), а Манске в 1938—1943 гг. открыл его в *C. caseana* A. Gray, *C. cheilantheifolia* Hemsl, *Dicentra oregana* Eastwood, *Corydalis ochroleuca* Koch., *C. ophiocarpa* Hook, *C. thalictrifolia* Franch.

Физические свойства

Корипальмин кристаллизуется в мелких, бесцветных кристалликах, темп. пл. 235°, $[\alpha]_D = +280^\circ$ (CHCl₃).

Химические свойства и строение

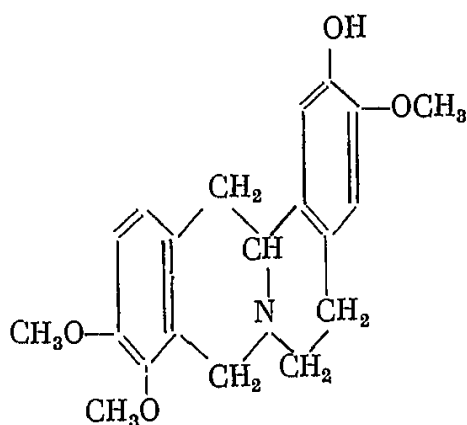
Корипальмин — третичное основание. Три кислородных атома находятся в нем в виде метоксильных групп, а один — в виде свободной фенольной гидроксильной группы.

При сравнении корипальмина с правовращающим тетрагидроятроррицином они оказались идентичными. Синтетически корипальмин был получен, исходя из тетрагидроберберина, в котором омыляли метилendioкси-группу¹. Полученное фенольное основание подвергали частичному метилированию недостаточным количеством диазометана.

Из полученной смеси оснований (при этом образуется также изокорипальмин) удалось выделить чистый рацемический корипальмин.

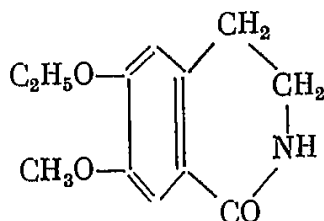
¹ Нагревание с серной кислотой и флороглюпином.

Строение этого алкалоида выражается, таким образом, формулой



В полном согласии с этой формулой метилирование корипальмина дало тетрагидропальматин.

Далее, окисление этилового эфира корипальмина дало 7-метокси-6-этоксигидро-1-кетотетрагидроизохинолин



что и доказывает положение свободной фенольной группы.

15. 2,9-ДИОКСИ-3,10-О-ДИМЕТОКСИПРОТОБЕРБЕРИН $C_{19}H_{21}O_4N$

Этот алкалоид, почему-то не получивший особого названия, был найден Гадамером и Шпетом в 1923 г. в клубнях *Corydalis cava* (Mill.) Schweig et Körte.

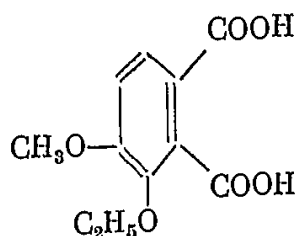
Физические свойства

2,9-Диокси-3,10-О-диметоксипротоберберин — бесцветные кристаллы, темп. пл. 195°. На воздухе легко окрашивается. Дает трудно растворимый хлоргидрат.

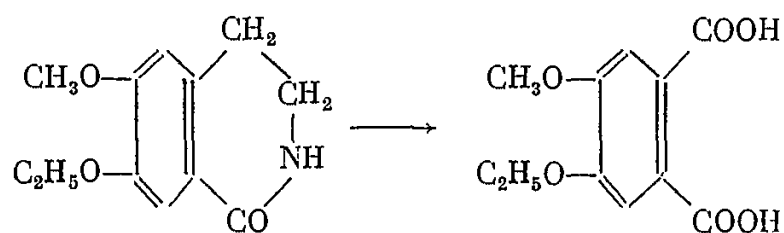
Химические свойства и строение

Алкалоид 2,9-диокси-3,10-О-диметоксипротоберберин содержит четыре кислородных атома, из которых два находятся в виде метоксильных групп, а два — в виде свободных фенольных групп. При полном метилировании был получен тетрагидропальматин, что указывает на аналогию основной структуры этих двух алкалоидов. Для установления положения фенольных гидроксильных групп основание было переведено в его диэтиловый эфир и подвергнуто окислению. При этом были выделены следующие остатки:

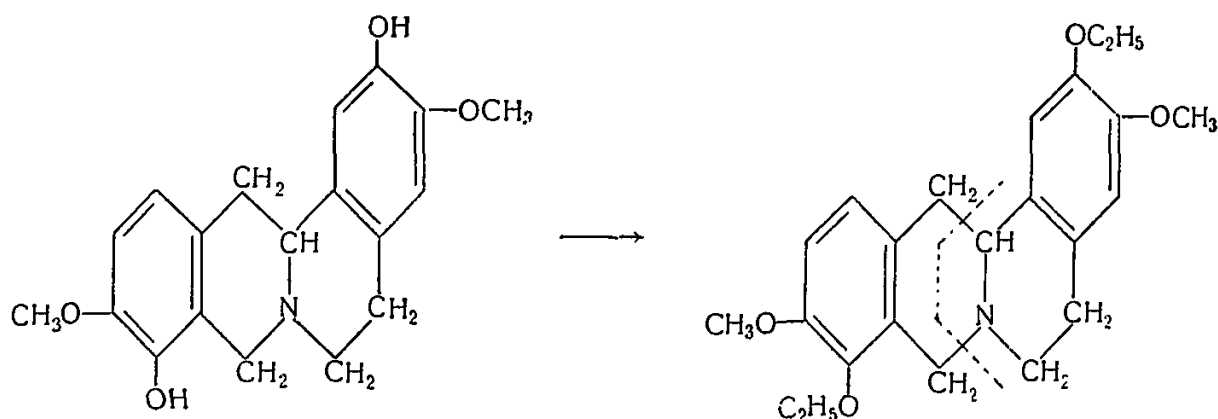
1) 4-метокси-3-этоксигидро-1,2-дикарбоновая кислота



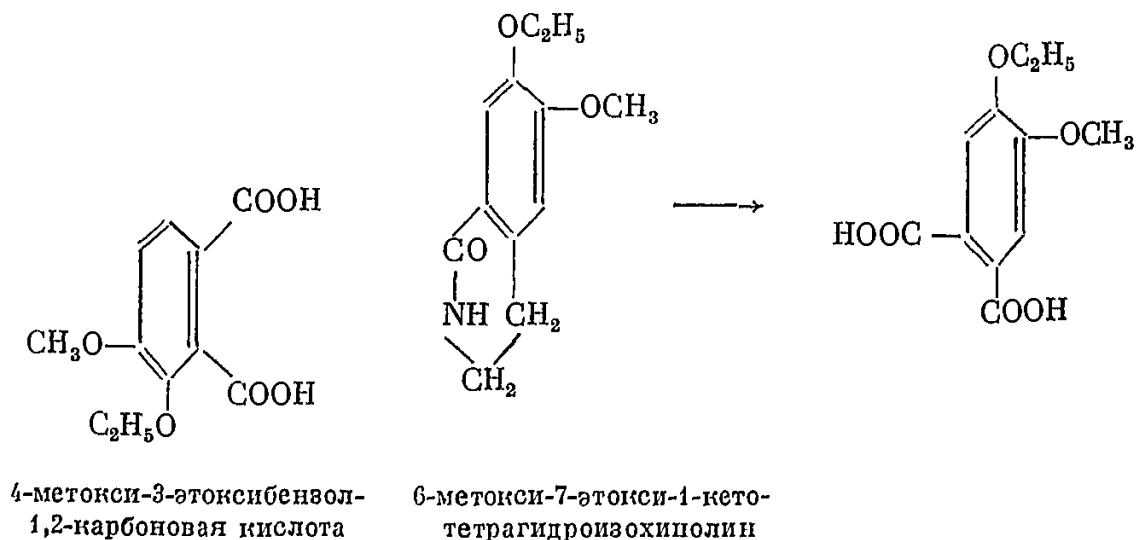
2) 6-метокси-7-этокси-1-кетотетрагидроизохинолин, при дальнейшем окислении дающий 5-метокси-4-этоксibenзол-1,2-дикарбоновую кислоту



Так как положение этоксильных групп, очевидно, соответствует положению свободных фенольных гидроксильных групп, то ясно, что строение алкалоида должно выражаться формулой



при окислении получают



16. ЯТРОРРИЦИН $C_{20}H_{20}O_4N(OH)$

Я т р о р р и ц и н был выделен Фейстом в 1907 г. из так называемых корней «Колумбо», являющихся корнями растения *Jatropha columbo*. Шпет в 1928 г. показал, что этот алкалоид находится также и в *Berberis vulgaris* L. Н. Кондо и А. П. Орехов констатировали его нахождение также и в *Berberis Thunbergii* DC и в *B. heteropoda* Schrenk. В 1931 г. он был найден в *Mahonia philippinensis* Nutt. и *Archangelisia flava* L. (Merr.).

Физические свойства

Ятроррицин, подобно берберину, является четвертичным основанием, дающим соли состава $C_{20}H_{20}O_4N \cdot X$. Эти последние окрашены в желто-красный цвет.

Иодид $C_{20}H_{20}O_4NI$ кристаллизуется в красноватых иглах, темп. пл. 208—210°.

Химические свойства и строение

При восстановлении ятроррицин легко дает бесцветное тетрагидропроизводное $C_{20}H_{24}O_4N$, кристаллизующееся из метилового спирта в иглах, темп. пл. 217—218°.

Ятроррицин содержит три метоксильные и одну свободную фенольную группу и вследствие этого растворим в едких щелочах.

При метилировании ятроррицина получается пальматин. Это показывает, что основной скелет обоих алкалоидов одинаков, и они отличаются один от другого только тем, что в ятроррицине одна из метоксильных групп омылена.

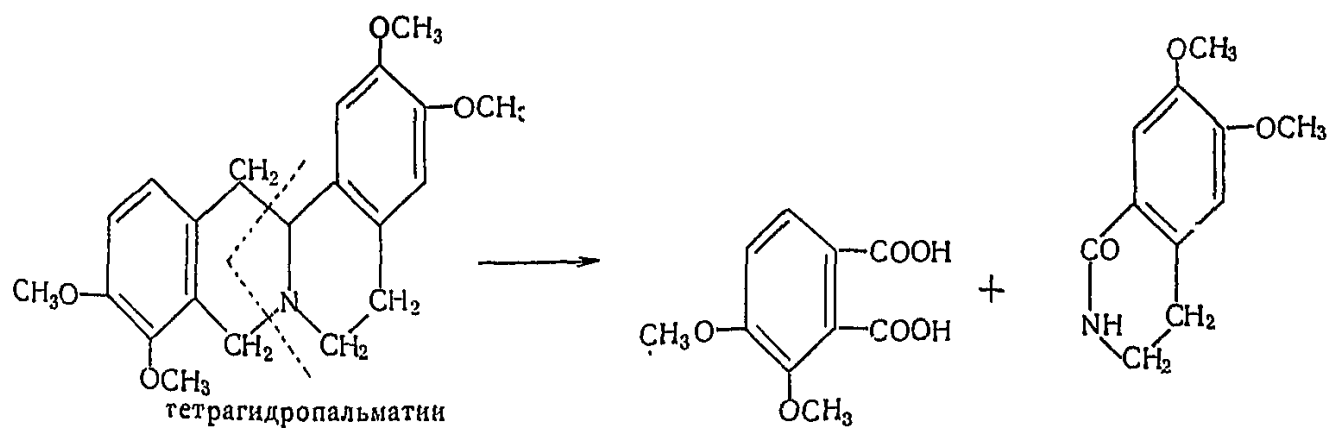
Для того чтобы установить положение этой свободной фенольной группы, был применен метод, которым часто пользуются в подобных случаях, а именно: в эту фенольную группу вводят радикал, отличный от метильного (например, этильный или бензильный).

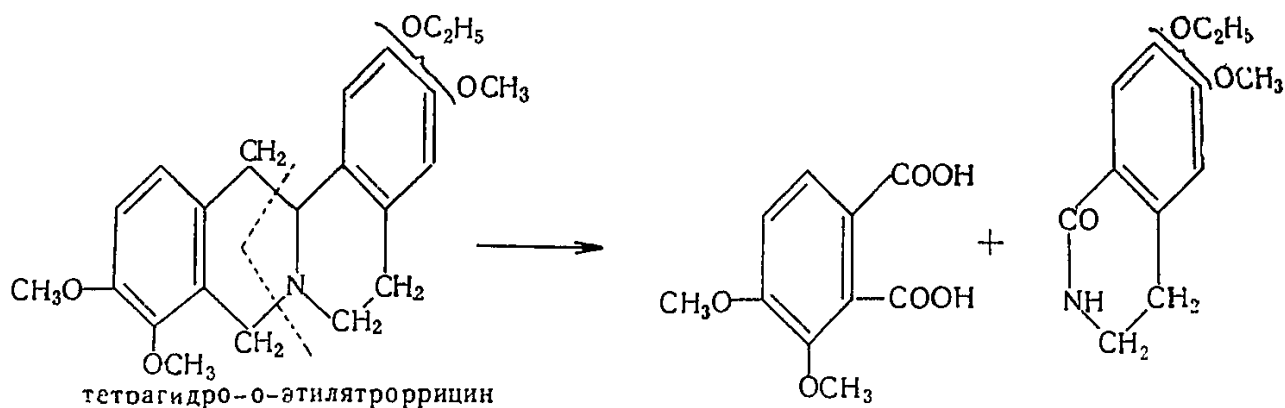
Место бывшей фенольной группы является, таким образом, отмеченным, и, изучая продукты распада и сравнивая их с веществами известного нам строения (полученными синтетически), удастся установить место интересующей нас группы.

В случае ятроррицина этот метод был применен следующим образом: свободная фенольная группа этилировалась, а затем основание восстанавливалось в тетрагидро-О-этилятроррицин. Подвергая последний окислению, получили два продукта распада, а именно: гемипиновую кислоту и этоксиметокси-1-кетотетрагидроизохинолин.

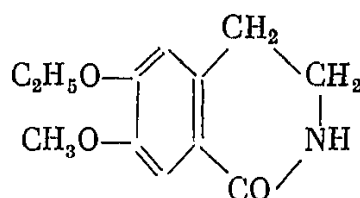
Вспоминая, что пальматин дает в тех же условиях гемипиновую кислоту и 6,7-диметокси-1-кетотетрагидроизохинолин, легко видеть, что нижняя половина формул обоих алкалоидов должна быть одинакова и что свободная гидроксильная группа должна стоять в верхнем бензольном кольце.

Изохинолиновое производное, полученное при окислении, может быть или 6-этокси-7-метокси или же, наоборот, 7-этокси-6-метокси-1-кетотетрагидроизохинолином.

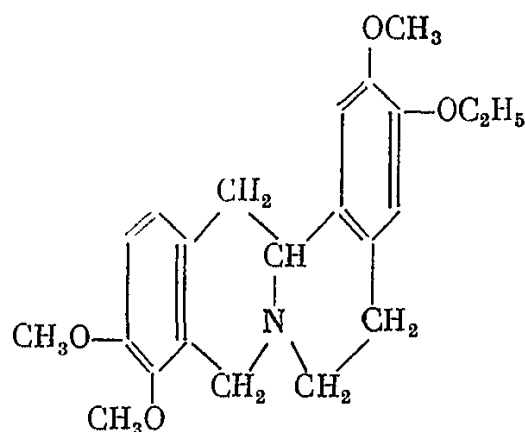




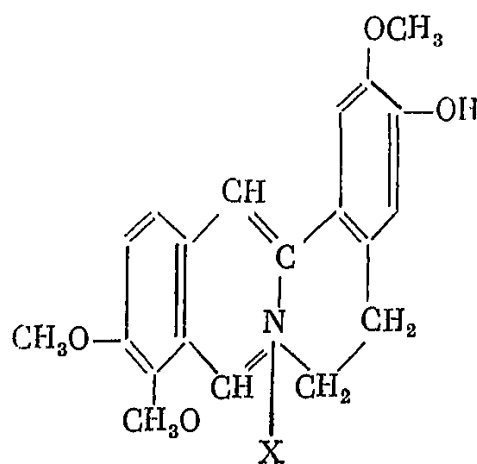
Строение этого кетоизохинолинового производного (темпл. пл. 173—174°) было установлено путем сравнения с синтетическим продуктом и оказалось соответствующим 7-метокси-6-этокси-1-кетотетрагидроизохинолину



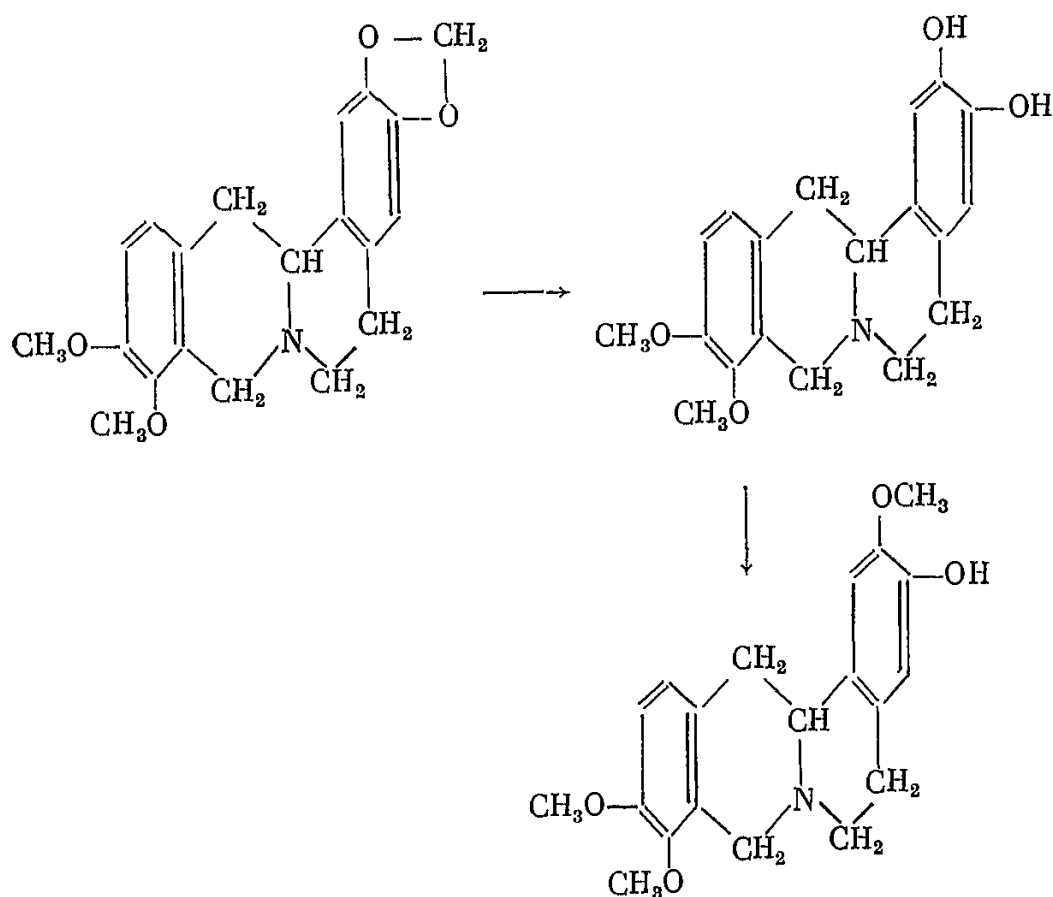
Таким образом, этиловый эфир тетрагидроятроррицина должен иметь строение



а самому ятроррицину соответствует формула



Синтез тетрагидроятроррицина был сделан, исходя из тетрагидроберберина, который переводился (путем омыления) в фенольное основание, а затем подвергался частичному метилированию недостаточным количеством diaзометана



Из полученной при этом смеси оснований удалось выделить вещество, темп. пл. $216-217^{\circ}$, идентичное с тетрагидроятроррицином. Проводя эти же реакции с оптически активным тетрагидроберберинном, был получен и правовращающий изомер, оказавшийся идентичным с алкалоидом корипальмином, выделенным из *Corydalis cava* (Mill.) Schweig. et Körte.

17. ВОРЕНИН $C_{20}H_{17}O_5N$

В о р е н и н был найден Китасато в 1927 г. в *Coptis japonica* (сем. *Ranunculaceae*).

Физические свойства

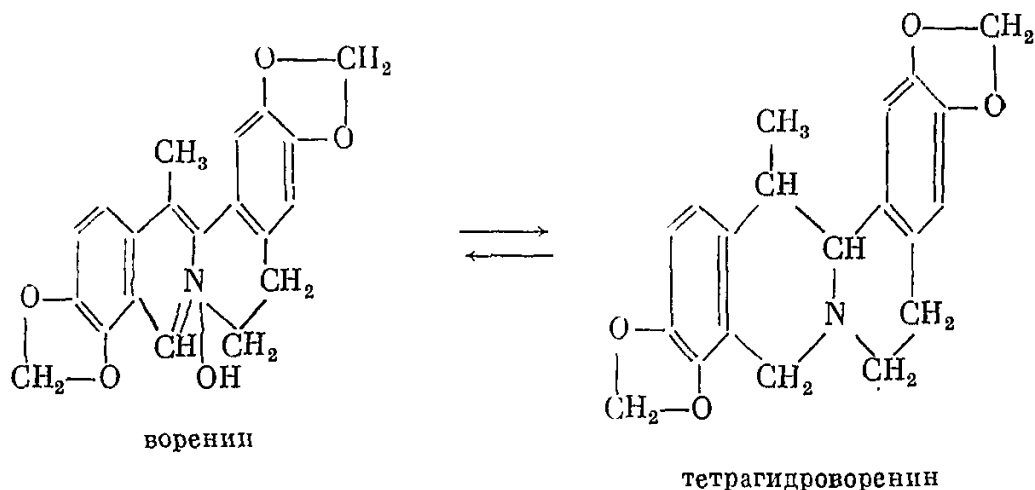
Воренин — четвертичное основание, паходится в растении в виде солей. Обычно он выделяется в виде хлорида, представляющего собой желтые иглы, темп. пл. 295° .

Химические свойства и строение

При восстановлении воренин легко переходит в бесцветный тетрагидроворенин $C_{20}H_{21}O_4N$. Образует иглы, темп. пл. $212-213^{\circ}$.

Все четыре атома кислорода паходятся в нем в виде двух метилендиоксигрупп. По своему составу воренин $C_{20}H_{17}O_5N$ является гомологом

коптизина $C_{19}H_{15}O_5N$. Весьма вероятно, что по аналогии с другими алкалоидами этого ряда, в которых метильная группа всегда стоит в β -положении, воренин является β -метилкоптизином



18. КОРИДАЛИН $C_{22}H_{27}O_4N$

Уже в 1826 г. Вакенродер описал под названием **коридалина** основание, выделенное им из клубней *Corydalis cava* (Mill.) Schweig. et Körte (сем. *Papaveraceae*). Однако только в 1892 г. Добби и Лаудер в Англии и Фрейнд и Йозефи в Германии получили этот алкалоид в чистом виде и установили его правильный состав. Строение его было выяснено только в 20-х годах текущего столетия; в этой работе принимали участие многие исследователи, главным образом Гадамер. Манске выделил коридалин из *Corydalis aurea* Willd.

Физические свойства

Коридалин кристаллизуется из спирта в шестиугольных табличках, темп. пл. $134-135^\circ$, $[\alpha]_D = +300,1^\circ$ ($CHCl_3$). Нерастворим в воде, растворим в горячем спирте, бензоле, эфире и хлороформе.

Химические свойства и строение

Коридалин — слабое третичное основание, дает ряд хорошо кристаллизующихся солей. Все кислородные атомы коридалина находятся в виде четырех метоксильных групп.

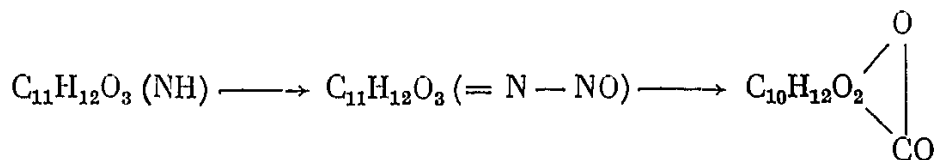
На воздухе коридалин довольно легко окисляется с образованием желтого основания — дегидрокоридалина $C_{22}H_{24}O_4N(OH)$, имеющего четвертичный характер и очень похожего по своим свойствам на берберин и прочие четвертичные алкалоиды этой группы. Он дает, например, соединения с ацетоном, с $CHCl_3$ и др. Этот дегидрокоридалин (темп. пл. $112-113^\circ$) был также найден в готовом виде в клубнях *Corydalis cava*.

При окислении коридалина в дегидрокоридалин оптическая активность его исчезает. Если обратно подвергать этот неактивный дегидрокоридалин восстановлению, то в зависимости от условий реакции могут быть получены два стереоизомерных неактивных коридалина, а именно: рацемический коридалин, темп. пл. 135° , и так называемый мезокоридалин, темп. пл. 158° .

Последний может быть расщеплен при помощи камфоросульфоната на оптически активные компоненты, правая форма которых не идентична

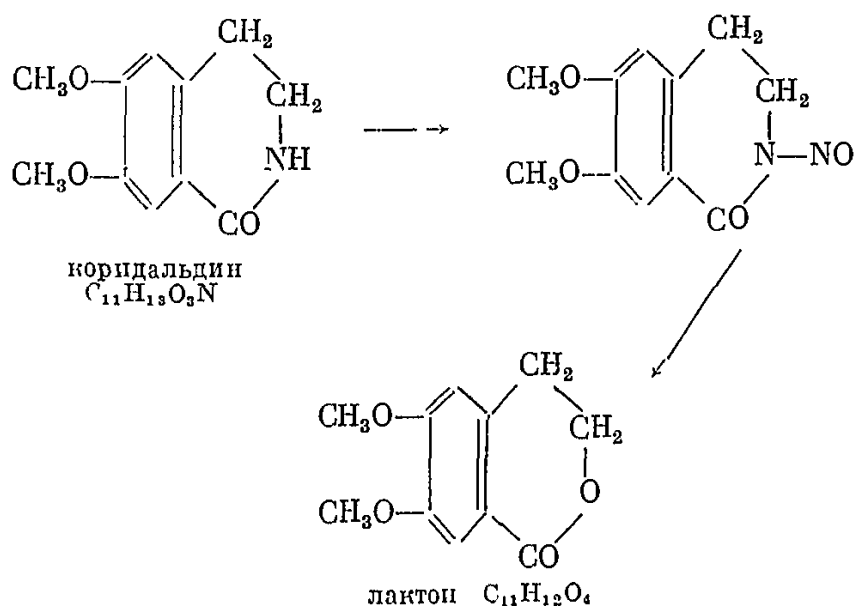
с природным коридалином. Расщепление рацемического коридалина, темп. пл. 135° , на активные компоненты до сих пор не удалось.

Строение коридалина. При установлении строения коридалина главную роль играло изучение продуктов окислительного распада. При окислении перманганатом были получены (проходя через ряд промежуточных продуктов) гемипиновая и м-гемипиновая кислоты и азотсодержащее вещество $C_{11}H_{13}O_3N$, названное коридальдином. Этот последний является вторичным основанием, дающим нитрозопроизводное, которое при действии щелочей отщепляет азот и переходит в вещество лактонного характера

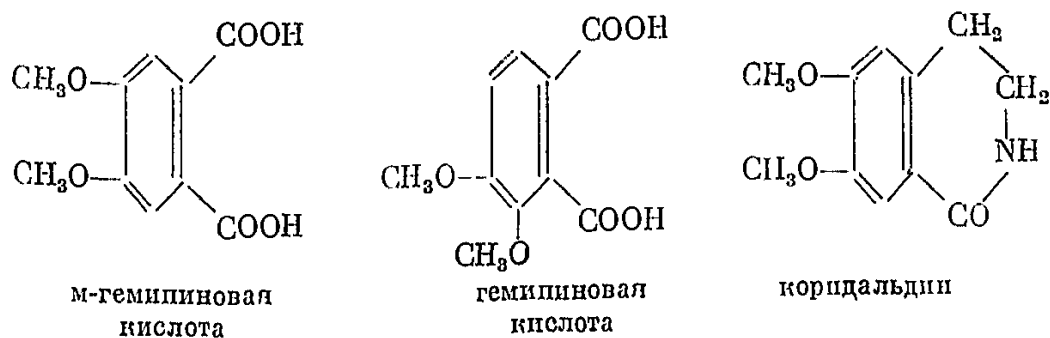


Этот лактон, содержащий две метоксильные группы, дает при дальнейшем окислении м-гемипиновую кислоту и является полным аналогом вещества, полученного таким же путем из берберина.

Коридальдин является, таким образом, 6,7-диметокси-1-кетотетрагидро-изохинолином



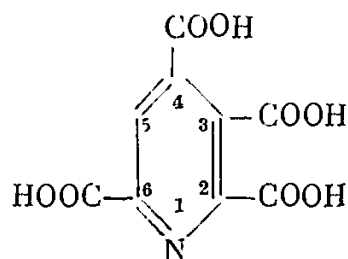
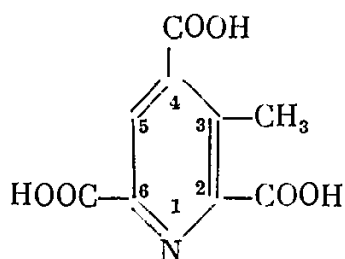
Образование трех веществ



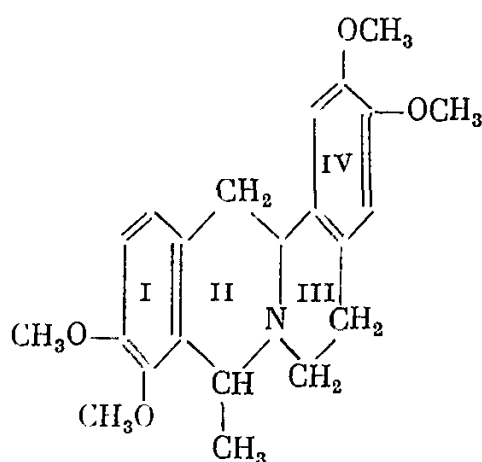
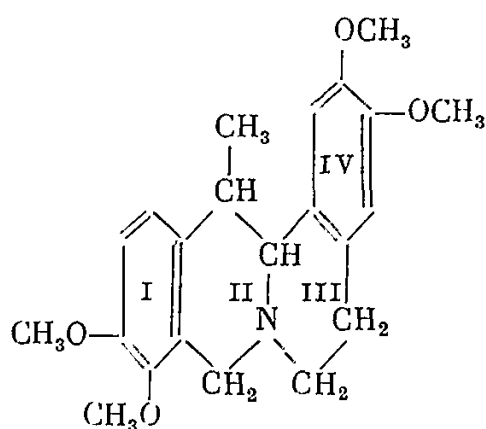
показывает, что в молекуле коридалина должны иметься два бензольных кольца (заместители в которых стоят на разных местах) и по крайней мере одно пиперидиновое кольцо.

Однако дальнейшее исследование продуктов окисления доказало, что в этой молекуле должно заключаться еще одно пиперидиновое кольцо. Из продуктов окисления были выделены две азотсодержащие кислоты,

а именно: 3-метил-2,4,6-пиридинтрикарбоновая и 2,3,4,6-пиридинтетракарбоновая



Таким образом, коридалин, подобно берберину, построен из четырех колец, и для него можно вывести две следующие формулы, объясняющие образование указанных выше продуктов распада:

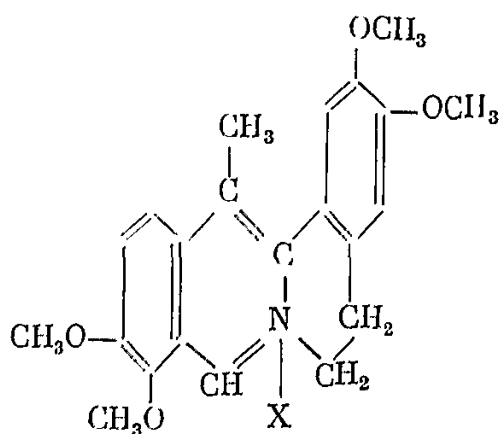


Гемипиновая кислота образуется за счет кольца (I), м-гемипиновая кислота — за счет кольца (IV); коридальдин — за счет колец (III) и (IV). Метилпиридинтрикарбоновая и пиридинтетракарбоновая кислоты образуются за счет кольца (II).

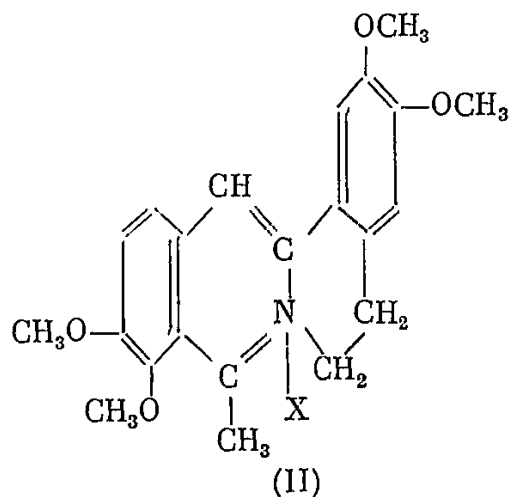
Остается, таким образом, сделать только выбор для положения метильной группы.

Этот вопрос долго оставался спорным, так как имелись данные как в пользу одной, так и другой формул.

Легко видеть, что по обеим этим формулам коридалин отличается от тетрагидропальматина только наличием лишней метильной группы. Дегидрокоридалин в таком случае должен иметь строение

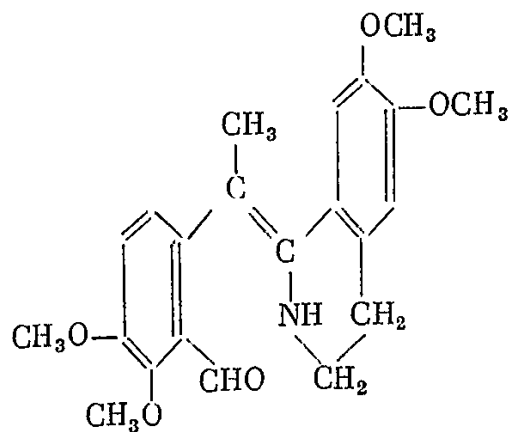


или

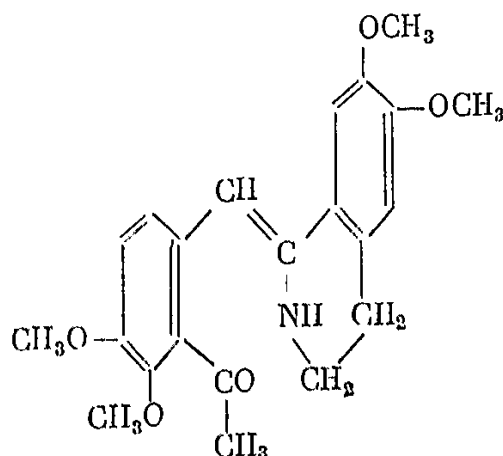


Подобно другим четвертичным основаниям, это вещество способно также реагировать в таутомерной карбонильной форме, что видно из способности дегидрокоридалина давать оксим.

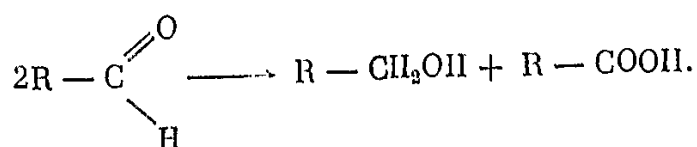
Легко видеть, что в зависимости от того, какую формулу мы примем, эта таутомерная форма будет или альдегидом



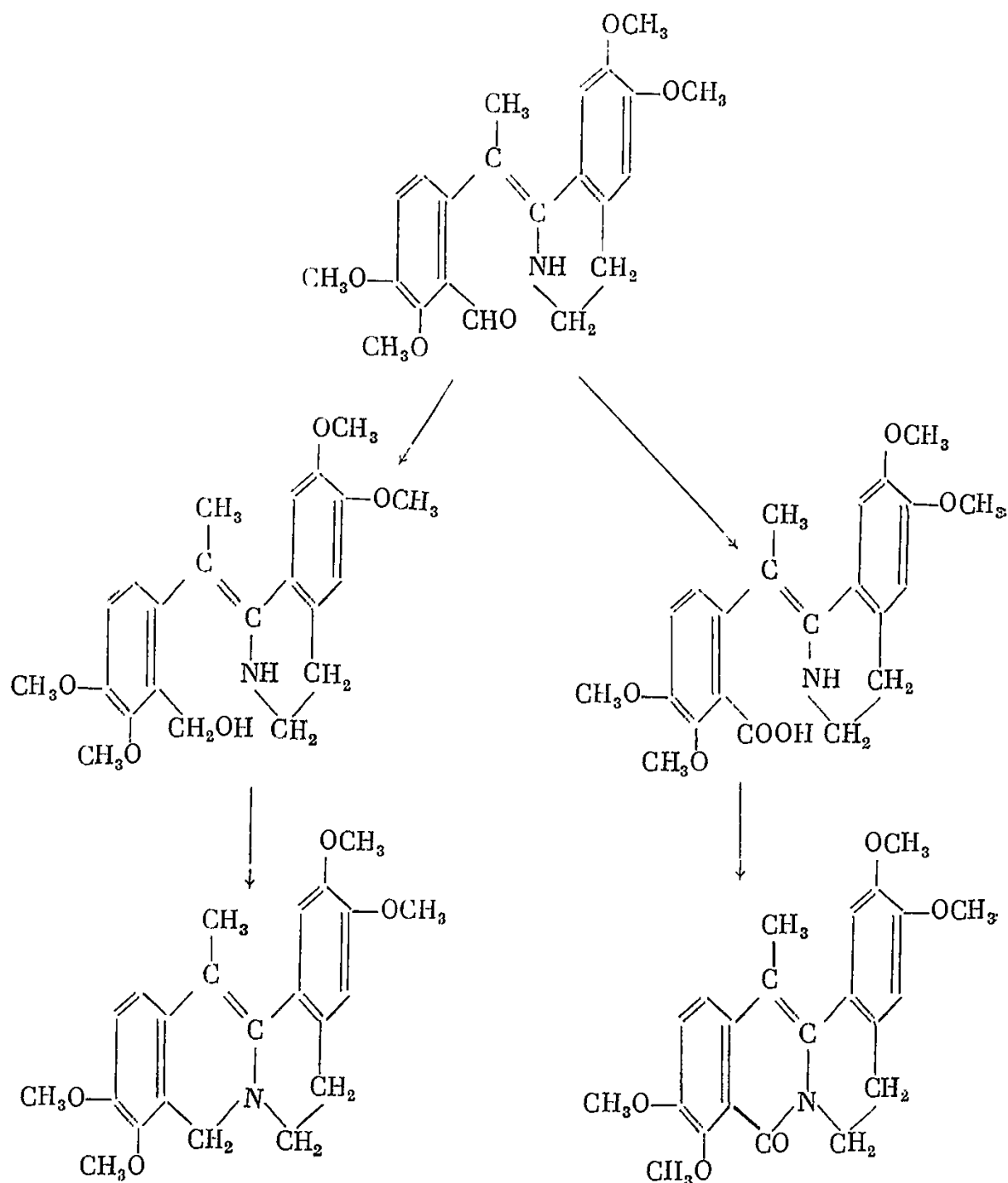
или кетоном



Отношение дегидрокоридалина к щелочам показало, что он ведет себя, как альдегид, т. е. протерпевает реакцию Канниццаро по схеме

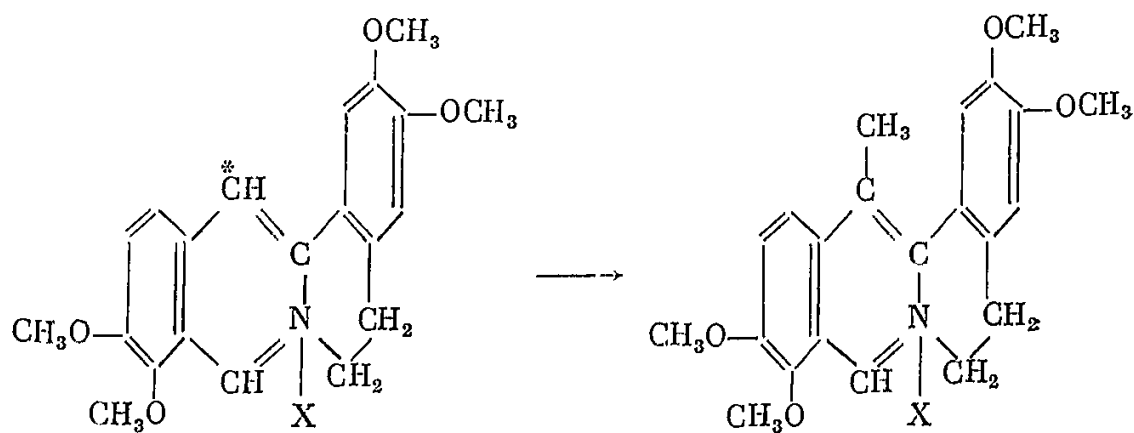


Образующиеся при этом вещества тотчас же циклизуются с отщеплением воды и с образованием дигидродегидрокоридалина и оксидегидрокоридалина



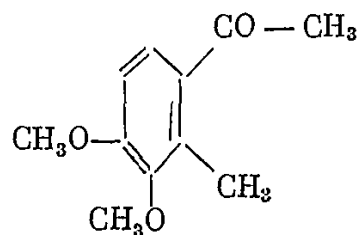
Эти факты говорят, следовательно, в пользу формулы (I), в которой метильная группа стоит в β -положении по отношению к азоту.

Далее, эту формулу удалось подтвердить переходом от пальматина к коридалину. Как уже указывалось, берберин, пальматин и другие алкалоиды аналогичного строения способны метилироваться в определенных условиях не только у азота, но и у β -углерода изохинолинового кольца. При метилировании ацетонного производного пальматина, был получен дегидрокоридалин по схеме

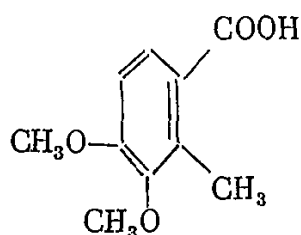


Окончательное доказательство структуры коридалина было сделано следующим путем: коридалин подвергался сначала гофмановскому распаду, а затем, во второй фазе, распаду по Эмде и полученный дес-дегидродиметилкоридалин окислялся перманганатом.

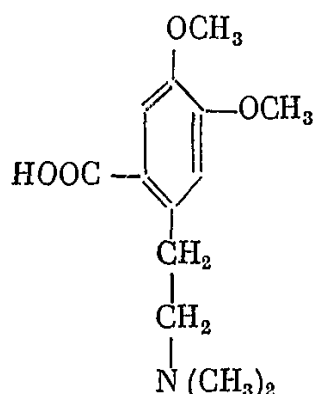
При этом были выделены: кетон



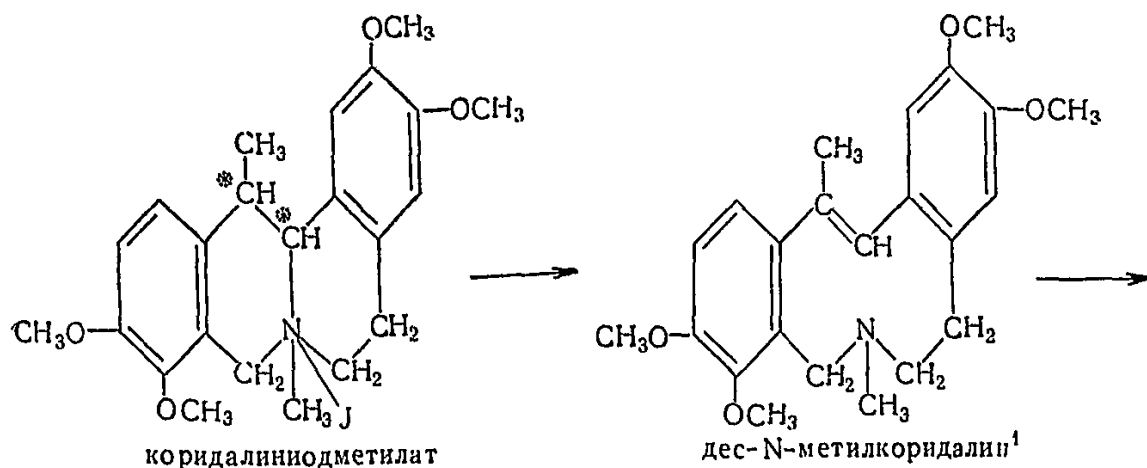
идентифицированный с синтетическим продуктом этого строения, кислота, идентичная с метилвератровой кислотой



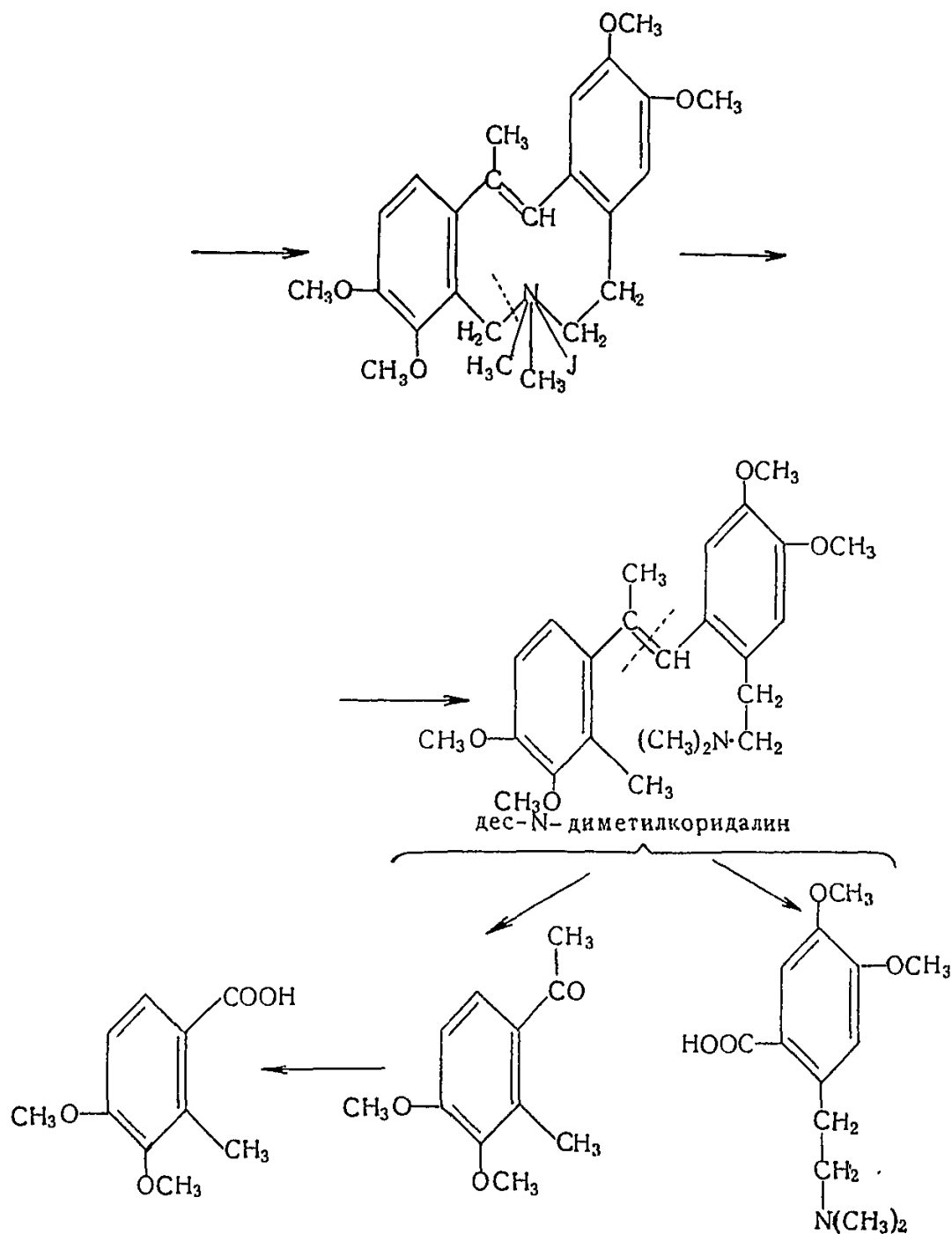
и, наконец, аминокислота



Образование кетона (метилацетовератрона) является наиболее убедительным доказательством строения коридалина, так как оно может быть объяснено только исходя из первой формулы. Ход распада может быть изображен следующими формулами:



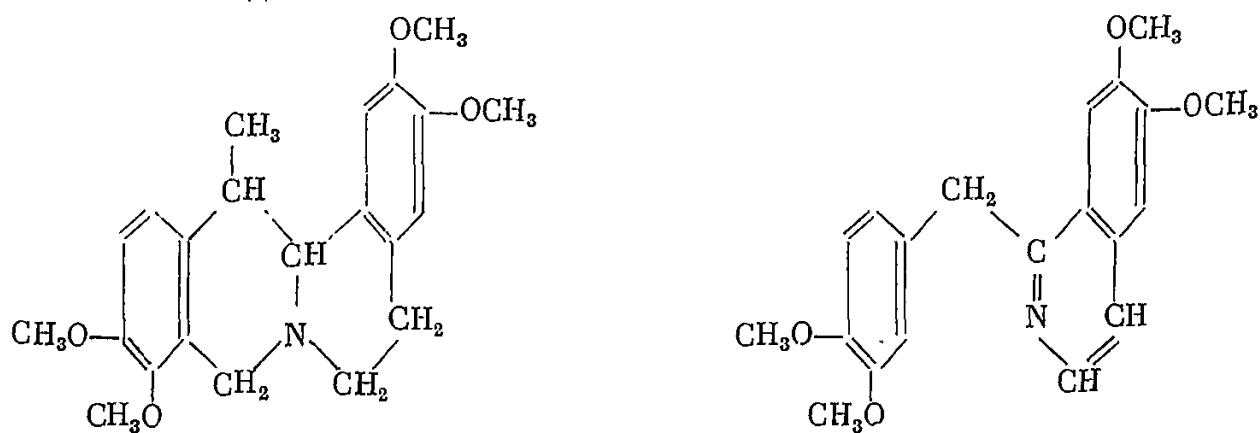
¹ Это строение дес-N-метилкоридалина вытекает из того, что он оптически неактивен, т. е. при его образовании двойная связь должна затронуть одновременно оба асимметрических углерода (обозначенных *).



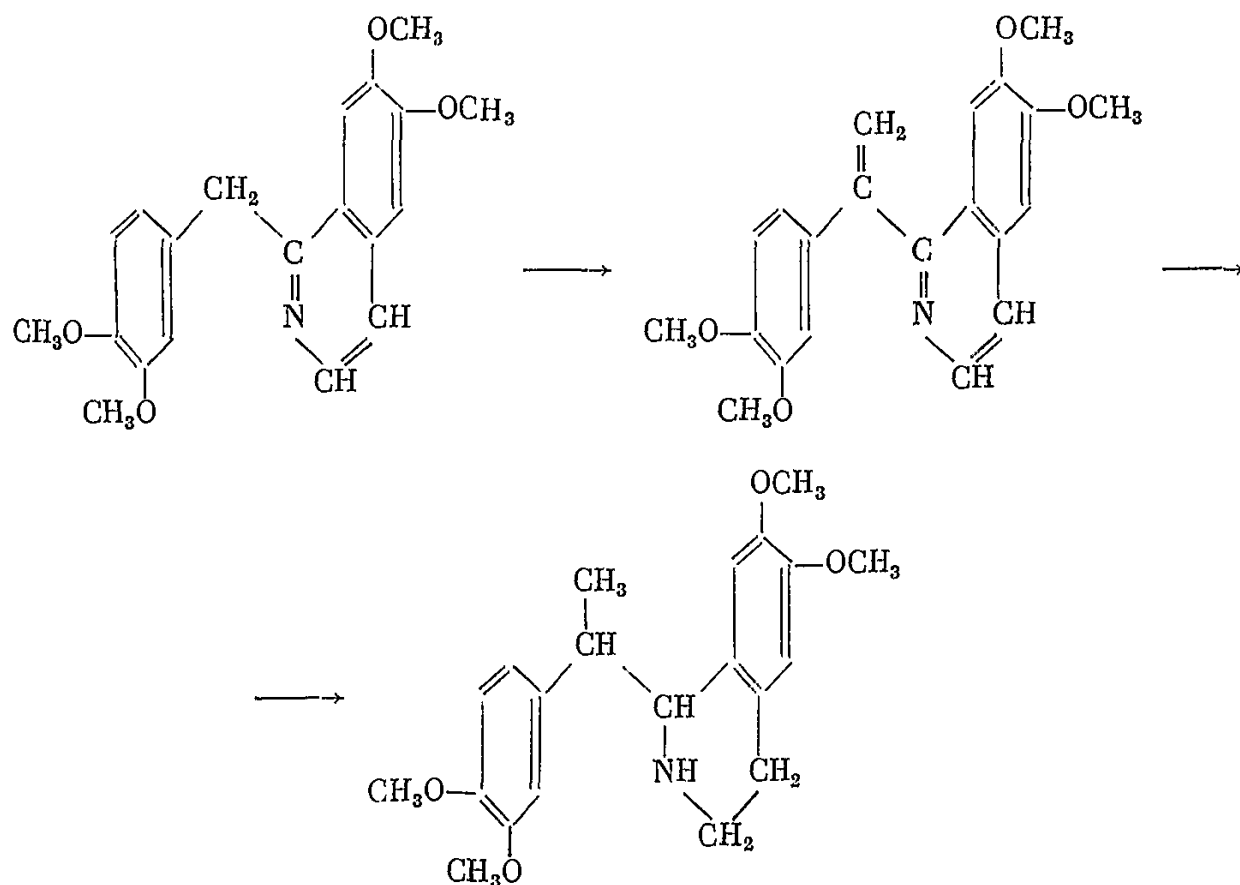
Синтез коридалина. Указанный выше переход от пальматина к коридалину является в то же время и синтезом последнего, так как пальматин сам был получен синтетически.

Кроме того, синтез коридалина был осуществлен еще следующим путем.

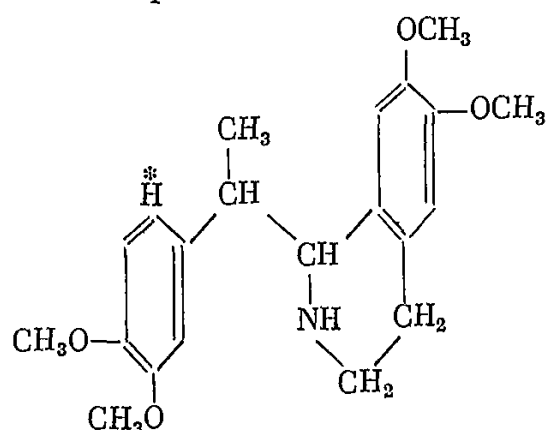
Рассматривая формулы коридалина и папаверина, легко видеть, что они очень сходны



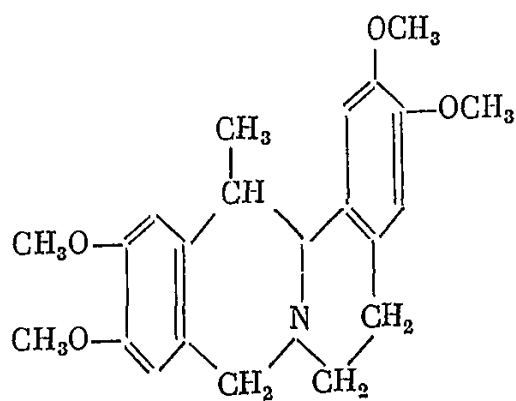
Достаточно метилировать CH_2 -группу и замкнуть второе изохинолиновое кольцо, чтобы перейти от папаверина к коридалину. Эта идея была реализована следующим путем: из папаверина был получен метиленапаверин, давший при гидрировании метилпапаверин и далее тетрагидрометилпапаверин



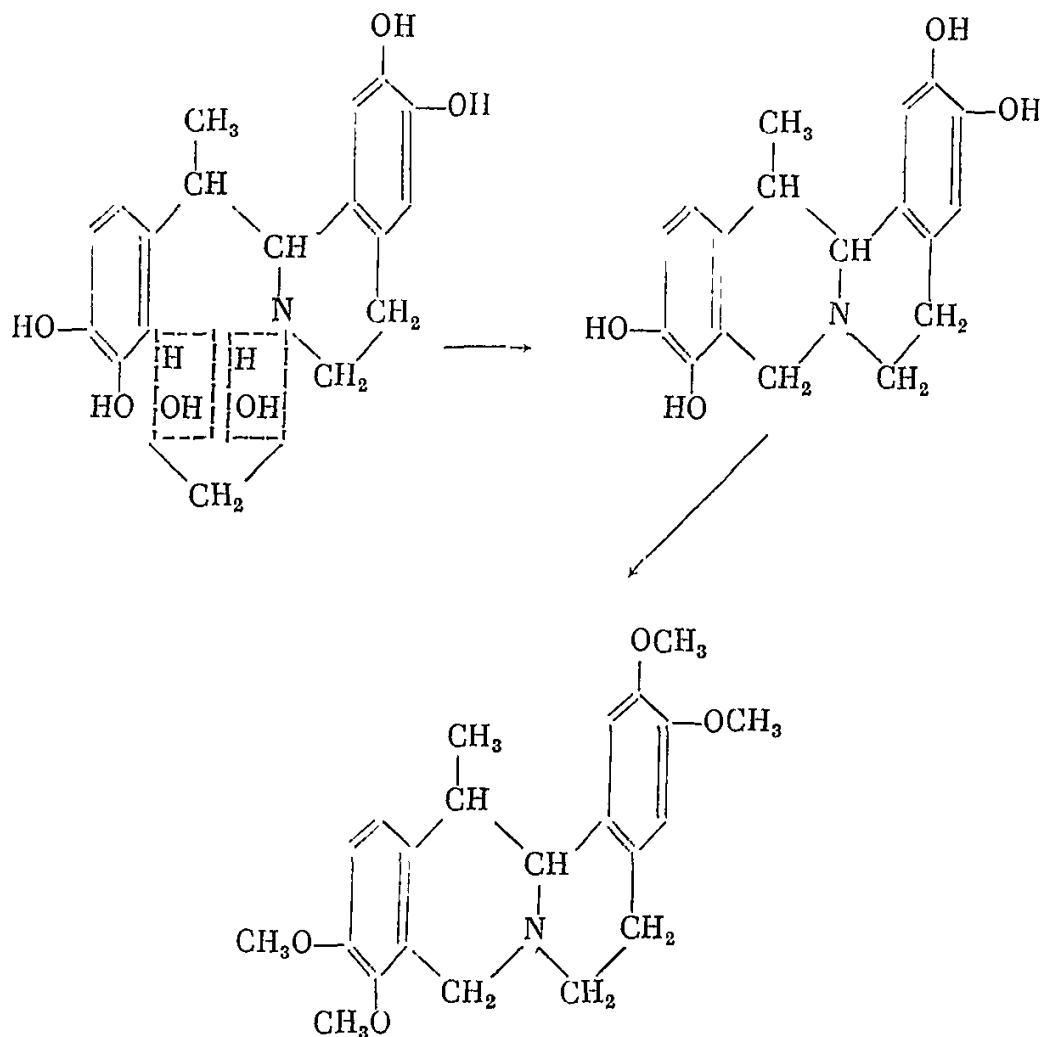
Если подвергнуть это вещество циклизации при помощи формальдегида по реакции Бишлер — Напиральского



то замыкание кольца происходит не в желательном нам направлении, а с участием водорода, отмеченного *, так что образуется производное ряда псевдокоридалина



Если же предварительно деметилировать метоксильные группы тетрагидрометилпапаверина, то опыт показывает, что при циклизации этого фенольного основания реакция частично направляется и в желательном нам направлении с образованием деметилированного коридалина, из которого метилированием легко получить и сам рацемический коридалин



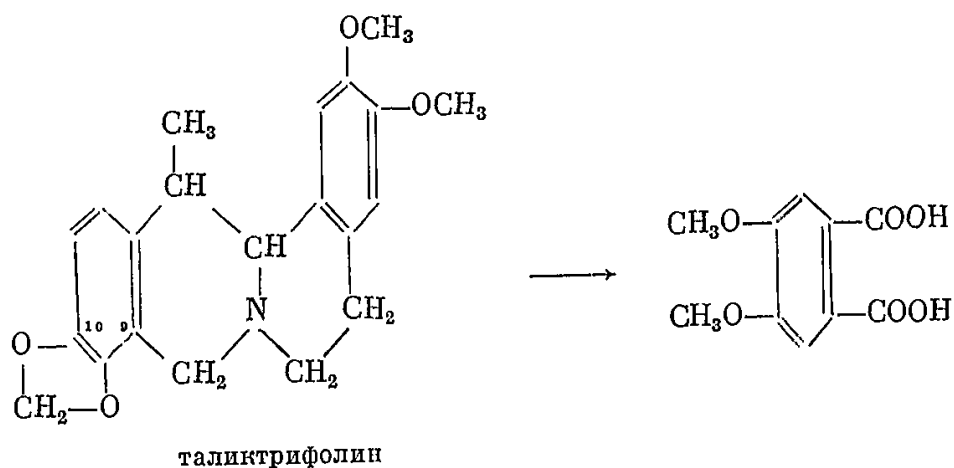
19. ТАЛИКТРИФОЛИН $C_{21}H_{22}O_4N$

Т а л и к т р и ф о л и н выделен Манске [1] в 1943 г. из *Corydalis thalictrifolia* Franch.

Физические и химические свойства и строение

Таликтрифолин плавится при 155° , $[\alpha]_D = +218^\circ$ (CH₃OH); является слабым третичным основанием. Два кислородных атома находятся в нем в виде двух метоксильных групп, другие два — в виде метилендиокси-группы. Рассматривая развернутые формулы таликтрифолина $C_{18}H_{15}N(CH_2 \begin{smallmatrix} \diagup O \\ \diagdown \end{smallmatrix})(OCH_3)_2$ и коридалина $C_{18}H_{15}N(OCH_3)_4$, легко видеть, что они отличаются лишь замещающими группами. Это навело на мысль, что таликтрифолин должен иметь строение, аналогичное коридалину. При окислении таликтрифолина получается м-гемипиновая кислота. При омылении метилендиокси-группы было получено фенольное основание $C_{18}H_{15}N(OCH_3)_2(OH)_2$, давшее при метилировании диазометаном стереоизомер коридалина. Последний превращался в иодид четвертичного основания, который при последующем восстановлении дал вещество, темп. пл. 161° , идентичное с мезокоридалином. На основании указанного выше таликтрифолину

можно приписать формулу коридалина, в котором на месте двух метоксильных групп в положении 9 и 10 находится метилendioкси-группа



Таликтрифолин довольно легко окисляется с образованием дегидроталиктрифолина, имеющего четвертичный характер. Хлорид этого основания плавится при 271° . Дегидроталиктрифолин был также найден в *Corydalis thalictrifolia* Franch.

При восстановлении дегидроталиктрифолина он превращается в *dl*-таликтрифолин.

Л и т е р а т у р а

1. R. M a n s k e. Canad. J. Res., В 21, 111 (С. А., 1943, 4738).

20. КОРИБУЛЬБИН И ИЗОКОРИБУЛЬБИН $C_{21}H_{25}O_4N$

К о р и б у л ь б и н был открыт Фрейндом и Йозефи в 1893 г. в клубнях *Corydalis cava* (Will.) Schweig. et Körte.

И з о к о р и б у л ь б и н был выделен из того же растения Гадамером в 1902 г. Значительно позже корибульбин был выделен из *C. platycarpa* Makino.

Физические свойства

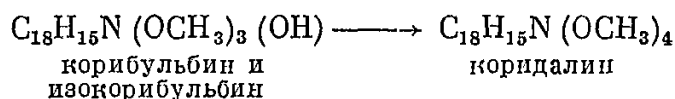
К о р и б у л ь б и н — кристаллизуется в бесцветных иглах; темп. пл. $237-238^\circ$; $[\alpha]_D = +305^\circ$ ($CHCl_3$). Почти нерастворим в воде и эфире, трудно растворим в спирте, легко в хлороформе и бензоле.

И з о к о р и б у л ь б и н — кристаллизуется из спирта в объемистых бесцветных листочках; очень светочувствителен; темп. пл. $179-180^\circ$, $[\alpha]_D = +301^\circ$ ($CHCl_3$).

Химические свойства и строение

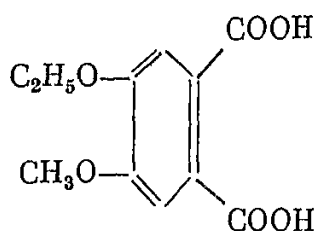
Оба алкалоида являются третичными основаниями фенольного характера (растворимы в едких щелочах). Три атома кислорода находятся в виде метоксильных групп, четвертый — в виде фенольной гидроксильной группы.

Строение корибульбина и изокорибульбина. Оба алкалоида по своему строению стоят очень близко к коридалину, так как при метилировании их фенольного гидроксила они переходят в коридалин



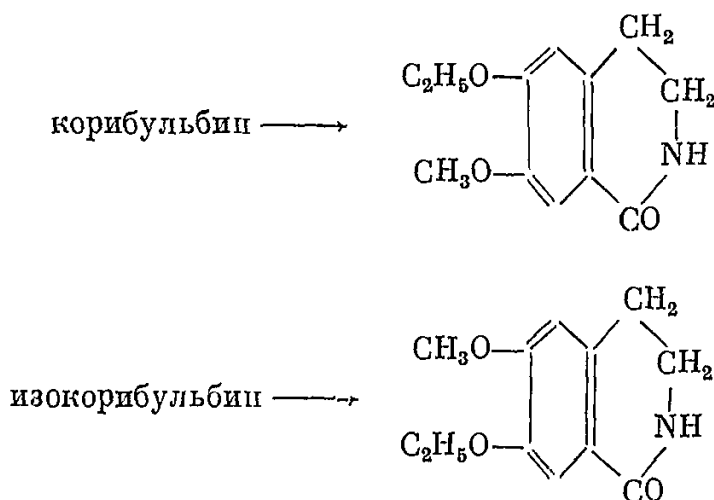
Для определения положения фенольной группы был применен тот же метод алкилирования этой группы каким-либо радикалом, отличным от метила, как и в других аналогичных случаях.

При этилировании корибульбина и изокорибульбина диазоэтаном и последующем энергичном окислении полученных этиловых эфиров в обоих случаях образовалась одна и та же метилэтилнорметагемипиновая кислота



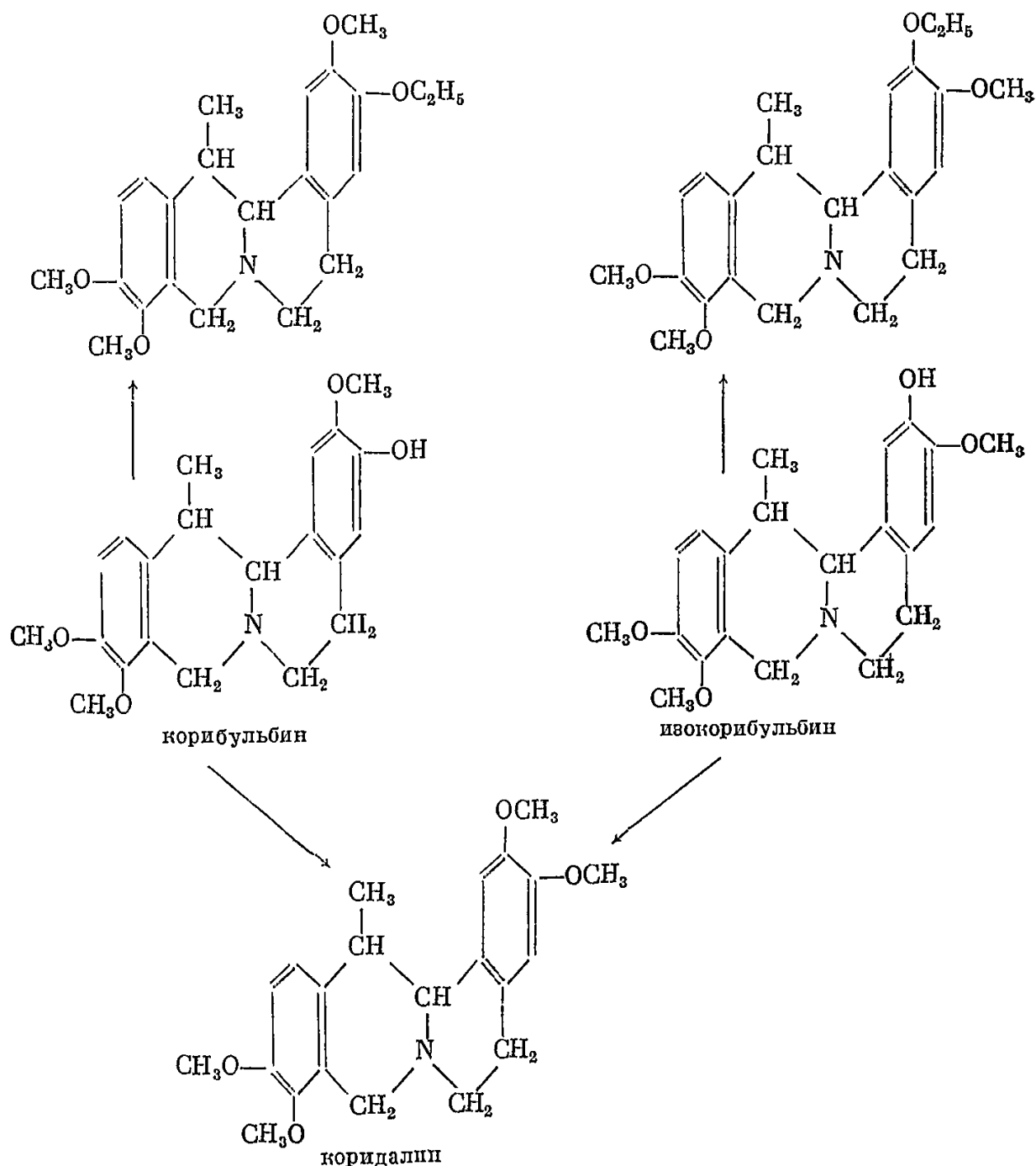
Это показывает, что в обоих алкалоидах свободная гидроксильная группа стоит в одном и том же кольце, и вся разница заключается в расположении его по отношению к метоксильной группе.

При более осторожном окислении этиловых эфиров корибульбина и изокорибульбина были получены соответствующие кетотетрагидроизохинолиновые производные. Корибульбин дал 7-метокси-6-этокси-1-кетотетрагидроизохинолин, а изокорибульбин — изомерный 6-метокси-7-этокси-1-кетотетрагидроизохинолин¹



Из этих данных совершенно ясно следующее строение этиловых эфиров, а следовательно, и самих алкалоидов:

¹ Эти изохинолиновые производные были получены синтетическим путем.



Фармакологические свойства

Берберин — снижает кровяное давление и замедляет сердечную деятельность. Вызывает сокращения матки, действуя, подобно гидрастину. Обладает также химиотерапевтическими свойствами: применялся для лечения лейшманиоза и малярии.

Канадин — в малых дозах вызывает сонливость и угнетение, действуя подобно морфину; в больших дозах возбуждает центральную нервную систему, затем ее парализует. Вызывает усиление перистальтики кишечника и понос. На поперечно-полосатую мускулатуру оказывает курареподобное действие.

Пальматин, колумбанин, ятрооррицин — при внутривенном введении животным снижают кровяное давление. Наиболее активен пальматин — он вызывает в больших дозах паралич дыхательного центра.

Коридалин, корибульбин и изокорибульбин вызывают снижение кровяного давления в результате угнетения сердечной деятельности и расширения периферических сосудов. Коридалин в малых дозах повышает тонус кишечника, в больших дозах оказывает угнетающее действие.

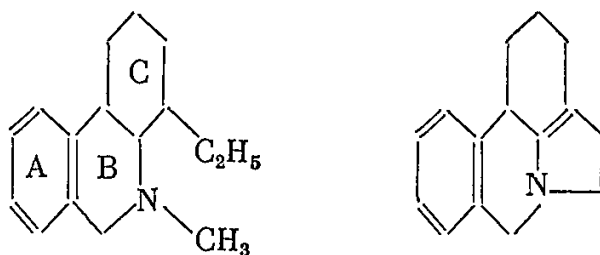
V. ПРОИЗВОДНЫЕ ФЕНАНТРИДИНА

(Группа ликорина)

К этой группе относится сравнительно небольшое число алкалоидов, выделенных главным образом из растений сем. амариллисовых и луносемянниковых — *Amaryllidaceae* и *Menispermaceae*.

Наряду с простыми производными этилфенантридина имеются алкалоиды, производные индофенантридина (ликорин).

Их углеродно-азотный скелет встречается в частично дегидрированной форме



Алкалоиды этой группы, открытые до сих пор, являются производными диокси-, триокси- и тетраоксифенантридина, гидроксильные группы которых частично замещены метоксильными и метилendioкси-группами.

1. ЛИКОРИН $C_{16}H_{17}O_4N$, ЛЕКРАМИН $C_{17}H_{15}O_4N$, ЛИКОФЕНИН $C_{18}H_{23}O_4N$

Л и к о р и н был выделен Моришима в 1897 г. из луковиц *Lycoris radiata* Herb. (синон. *Nerine Japonica*). Моришима приписывал ликорину состав $C_{32}H_{32}O_8N_2$. Еще ранее (1877) Джеррард получил из луковиц *Narcissus pseudo-narcissus* L. алкалоид, названный им нарциссином. Оба эти алкалоида оказались идентичными, и за ними было оставлено название ликорина. Гортен (1919—1920) нашел этот же алкалоид в ряде растений сем. амариллисовых, а именно: *Buphane disticha* Herb., *Zephyranthes rosea* Lindl., *Crinum asiaticum* L., *C. giganteum* Andr., *C. pratense* Herb., *Hymenocallis littoralis* Salisb., *Eucharis grandiflora* Blanck., *Eurycles sylvestris* Salisb., *Amaryllis belladonna* L., *Cyrtanthus pallidus* Sims., *Sprekelia formosissima* Herb., *Narcissus orientalis* L.

Ликорин был также выделен Н. К. Юрашевским [1] в 1938 г. из луковиц *Ungernia Sewerzowii* (Rgl.) B. Fedtsch., *U. tadschicorum* Vved.

В 1946 г. Н. Ф. Проскурнина и Л. Я. Арешкина выделили из луковиц подснежника Воронова — *Galanthus Woronowii* A. Los. алкалоид, названный г а л а н т и д и н о м, оказавшимся идентичным с ликорином (см. ниже). Этот алкалоид найден в последнее время Р. А. Коноваловой в луковицах белоцветника летнего — *Leucojum aestivum* L. Наконец, в 1950 г. Н. Ф. Проскурнина и Н. Исмаилов выделили ликорин из *Sternbergia Fischeriana* (Herb.) Roem. и *S. lutea* (L.) Ker-Gawl.

Физические свойства

Л и к о р и н — кристаллизуется из спирта в призмах, темп. пл. 270—280° (с разлож.), $[\alpha]_D = -129^\circ$ (C_2H_5OH). Нерастворим в воде, трудно растворим в спирте и эфире. Дает хорошо кристаллизующиеся соли: хлоргидрат (иглы), темп. пл. 217°, $[\alpha]_D = +43^\circ$, и пикрат, темп. пл. 196°.

Л и к о р а м и н — описан впервые как псевдогомоликорин. Кристаллизуется из ацетона в пластинках, темп. пл. 120—121°, $[\alpha]_D = -98,15^\circ$

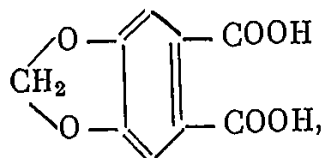
(C_2H_5OH). Легко растворим в спирте, ацетоне, хлороформе, трудно растворим в эфире. Дает хлороплатинат, темп. пл. 245° (с разлож.), перхлорат, темп. пл. $138-139^\circ$, и пикрат, темп. пл. $108-109^\circ$.

Л и к о р е н и н — кристаллизуется из ацетона в ромбических призмах, темп. пл. 202° , $[\alpha]_D = +149,3$. Дает пикрат, темп. пл. 162° , хлор-аурат, темп. 116° .

Химические свойства и строение

Л и к о р и н $C_{16}H_{17}O_4N$ [2, 3] — третичное основание, не содержит группы $>NCH_3$. Два кислородных атома находятся в виде метилендиокси-группы, а два — в виде двух гидроксильных групп, что подтверждается получением диацетильного производного.

Ликорин — ненасыщенное основание, переходящее при каталитическом гидрировании в дигидроликорин. При окислении ликорина перманганатом калия получается гидрастовая кислота



что указывает на положение метилендиокси-группы в ароматическом кольце.

Получение фенантридина при перегонке ликорина с цинковой пылью дало ценное указание на то, что ликорин является производным фенантридина.

Третичный характер азота, отсутствие группы $>NCH_3$ и двойной связи у азота позволили предположить, что азот в ликорине стоит в узловой точке двух конденсированных колец, участвуя в образовании четвертого цикла с двумя недостающими углеродными атомами. Это было подтверждено изучением продуктов распада ликорина по Гофману и Эмде.

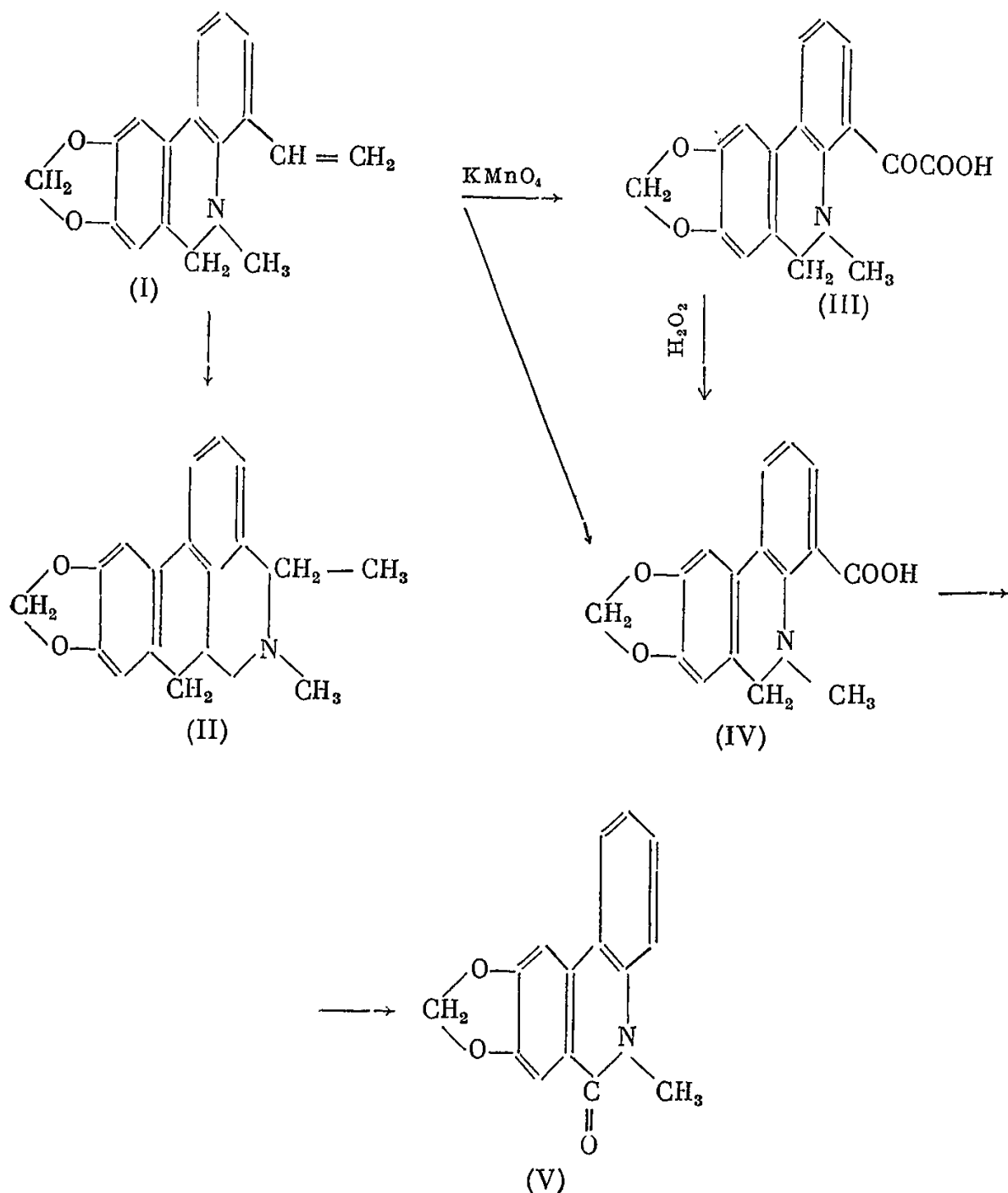
Ликорин дает два стереоизомерных α -и β -иодметилата. При гофманском распаде в первой стадии оба иодметилата образуют оптически неактивный дес- N -метилангидроликорин $C_{17}H_{15}O_2N$, темп. пл. 98° , содержащий метилендиокси-группу. При этой реакции происходит не только обычный разрыв кольца, но и отщепление двух гидроксильных групп, сопровождающееся ароматизацией кольца. Отсюда можно сделать вывод, что в ликорине обе гидроксильные группы и двойная связь находятся в частично гидрированном кольце.

При гидрировании дес- N -метилангидроликорина (I) получается дигидро-дес-основание (II), переходящее при перегонке с цинковой пылью в фенантридин, 1-метилфенантридин и 6,7-метилендиоксифенантридин.

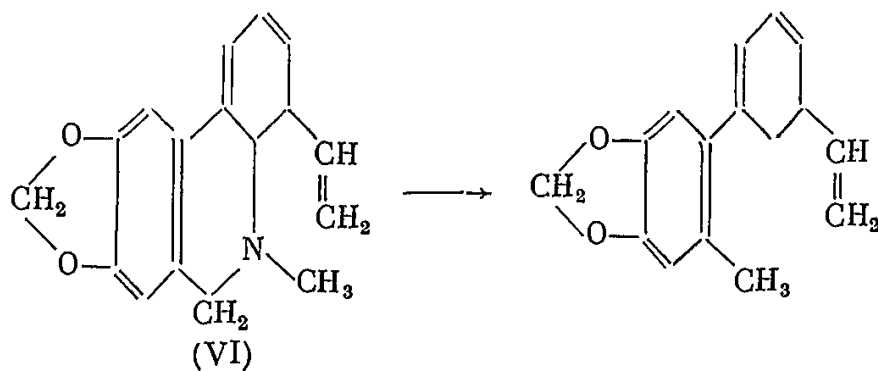
Получение 1-метилфенантридина показывает, что винильная группа в дес-ангидроликорине занимает положение 1.

При окислении дес- N -метилангидроликорина (I) были получены две кислоты: $C_{17}H_{11}O_6N$ (III) и $C_{16}H_{11}O_5N$ (IV). Первая кислота при окислении перекисью водорода переходит во вторую и, следовательно, является α -кетокислотой.

При нагревании кислоты $C_{16}H_{11}O_5N$ отщепляется CO_2 и образуется вещество не основного характера $C_{15}H_{11}O_3N$ (V), идентичное с синтетически полученным 9-оксо-6,7-метилендиокси- N -метилдигидрофенантридином.

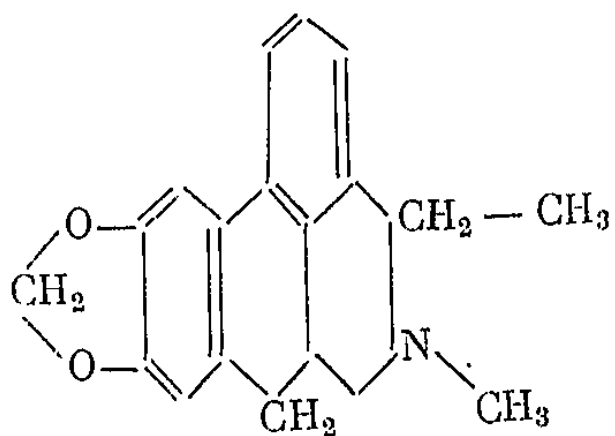


При распаде ликорина по Эмде получается дес-ангидрогидроликорин, содержащий метилendioкси-группу. При этой реакции отщепляются также обе гидроксильные группы ликорина. Однако полученное таким образом соединение (VI) не идентично с дигидро-дес-основанием (I). При окислении его образуется формальдегид. Следовательно, соединение (VI) содержит винильную группу. После двукратного повторения расщепления по Эмде ангидрогидро-дес-основание переходит в безазотистое соединение.

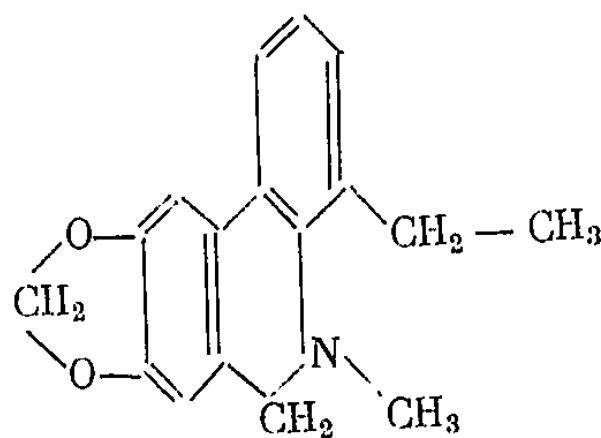


к стр. 422, ф-ла (II)

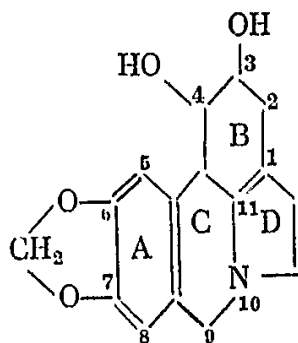
Напечатано



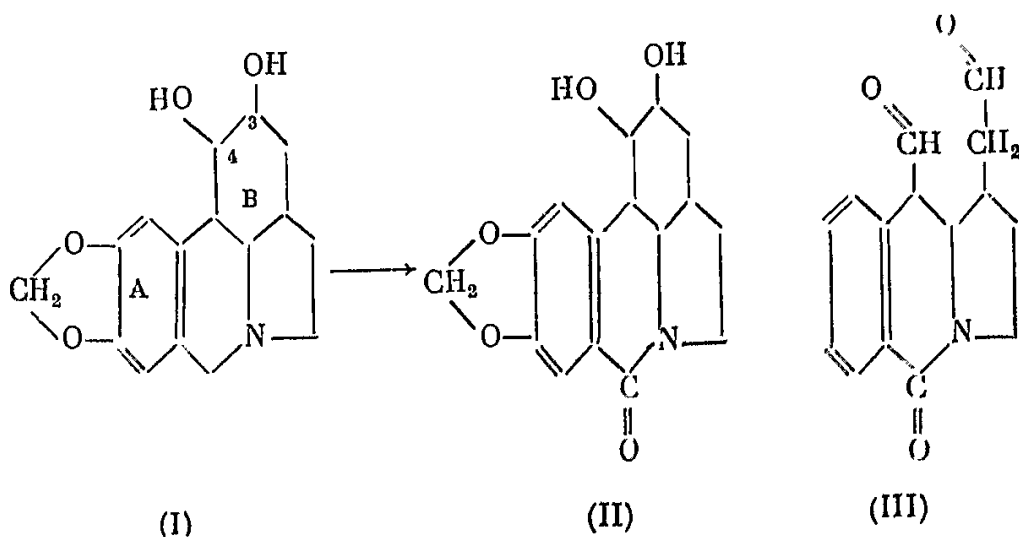
Должно быть



На основании изложенных выше данных, установленных Кондо и сотрудниками, для ликорина была предложена следующая формула:



в которой положение гидроксильных групп у углеродных атомов 3 и 4 было доказано изучением продуктов окисления дигидроликорина. При окислении дигидроликорина (I) был получен дигидроликоринон (II), окисляющийся тетраацетатом свинца в диальдегид (III) по следующей схеме:



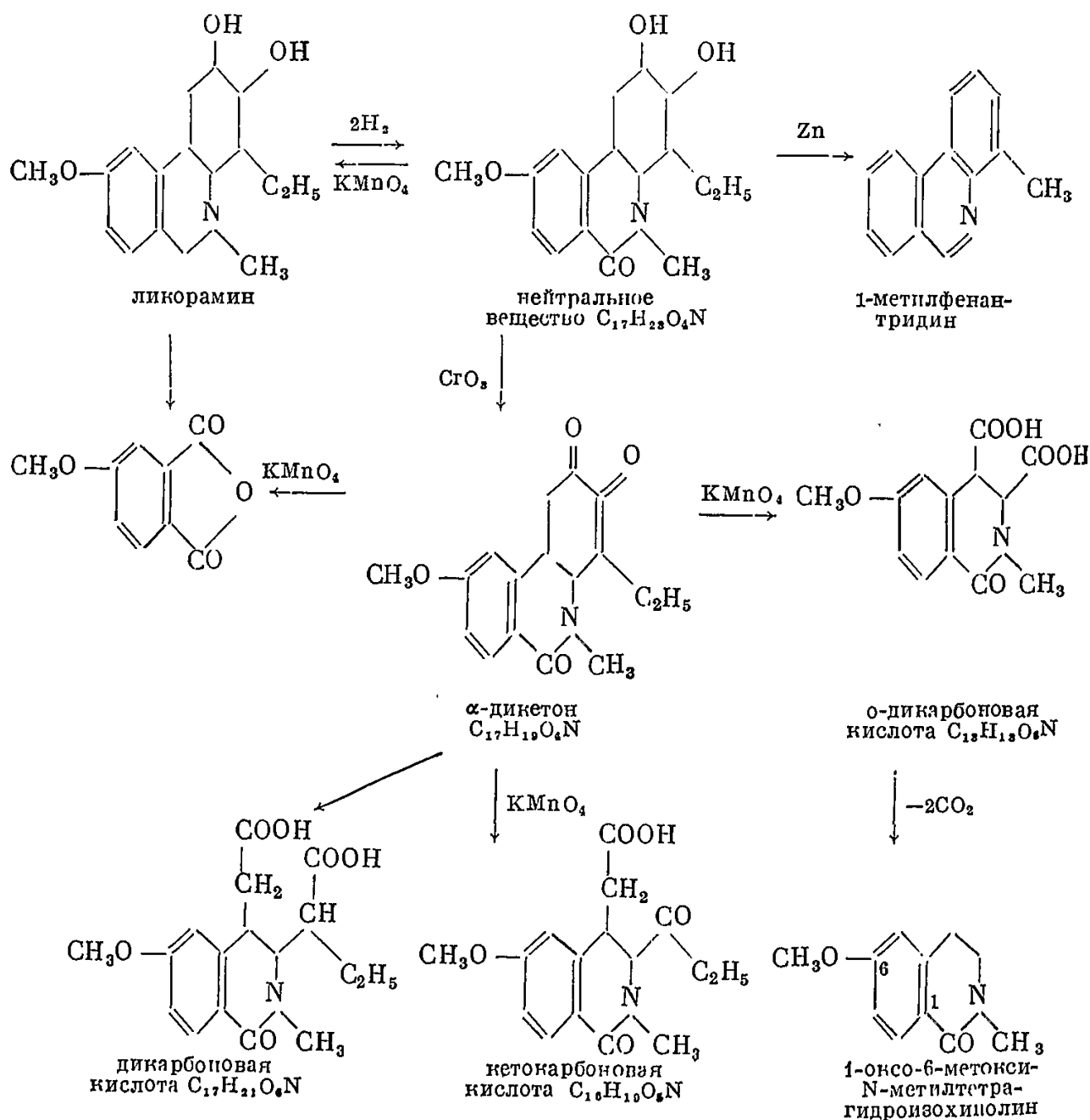
Спектр поглощения ликорина, диацетилликорина и других его производных показывает, что двойная связь не сопряжена с ароматическим кольцом А; она, следовательно, должна находиться между углеродными атомами 1 и 11 в кольце В, что в свою очередь подтверждает положение гидроксильных групп у атомов углерода 3 и 4 и легкую ароматизацию кольца В.

Л и к о р а м и н [4, 5] — третичное основание, содержащее группу $>NCH_3$. Один атом кислорода находится в виде метоксильной, два других — в виде гидроксильных групп. При окислении перманганатом калия ликорамин дает щавелевую кислоту, 4-метоксифталевый ангидрид и нейтральное вещество $C_{17}H_{23}O_4N$, переходящее при электролитическом восстановлении обратно в ликорамин.

При перегонке этого нейтрального вещества с цинковой пылью получается 1-метилфенантридин. Ликорамин является, таким образом, производным фенантридина, к которому присоединена цепь из двух углеродных атомов в положении 1.

При окислении нейтрального вещества $C_{17}H_{23}O_4N$ хромовой кислотой образуется γ -дикетон $C_{17}H_{19}O_4N$, который дает при последующем окислении перманганатом калия 4-метоксифталевый ангидрид, дикарбоновую кислоту $C_{17}H_{17}O_6N$, кетокислоту $C_{16}H_{19}O_5N$ и о-дикарбоновую кислоту $C_{13}H_{13}O_6N$. Последняя при декарбоксилировании теряет две молекулы CO_2 и переходит в вещество, идентичное с синтетически полученным 1-оксо-6-метокси-N-метилтетрагидроизохинолином.

На основании указанных выше данных для ликорамина и продуктов его распада были предложены следующие структурные формулы:



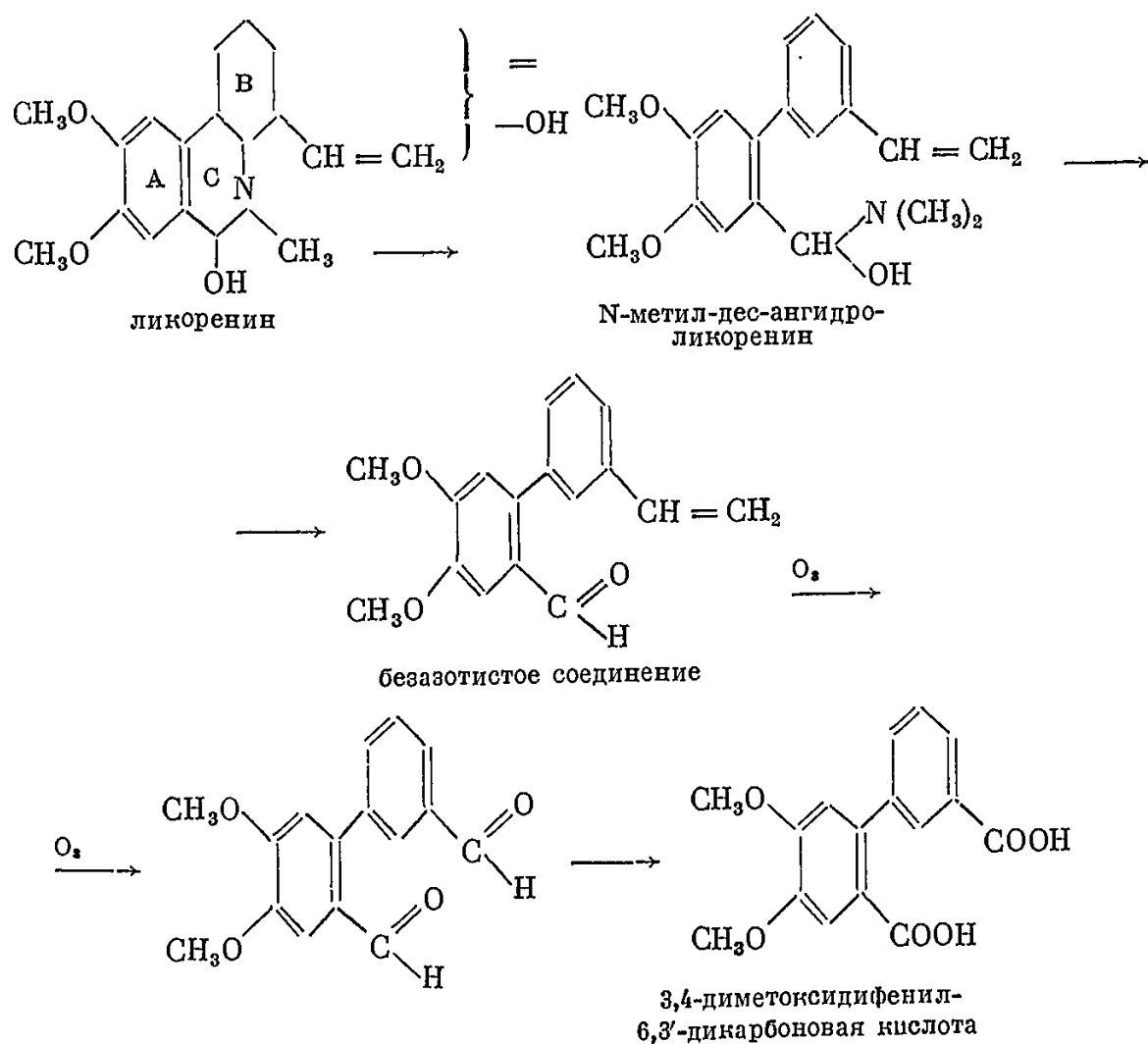
Ликоренин $C_{18}H_{23}O_4N$ [6] — содержит две метоксильные и две спиртовые гидроксильные группы. Легко образует моноацетильное, труднее диацетильное производные и ведет себя, как типичное псевдооснование, дающее оксим. Ликоренин имеет одну легко гидрируемую двойную связь, переходящую при каталитическом гидрировании в дигидроликоренин $C_{18}H_{25}O_4N$ и дезокситетрагидроликоренин $C_{18}H_{25}O_3N$. Образование формальдегида при окислении озоном указывает на наличие винильной группы в ликоренине.

При гофманском распаде ликоренина после первой стадии получается дес-N-метилангидроликоренин, содержащий две метоксильные и одну гидроксильную группу. При этой реакции, следовательно, происходит отщепление одной гидроксильной группы с ароматизацией частично гидрированного кольца. После второй стадии гофманского распада отщепляется триметиламин, и получается безазотистое вещество $C_{17}H_{16}O_3$, содержащее две метоксильные группы и альдегидную группу, повидимому, образовавшуюся из $CHON \rightarrow (CHO)$.

Безазотистое вещество дает при окислении озоном формальдегид, диальдегид $C_{16}H_{14}O_4$ и альдегидокислоту. Оба альдегида переходят при

окислении перманганатом калия в дикарбоновую кислоту, оказавшуюся идентичной с 3,4-диметоксифенил-6,3'-дикарбоновой кислотой, полученной путем синтеза.

Исходя из этих данных, для строения ликоренина, его продуктов гофманского распада и окисления предложены следующие формулы:



Положение одной гидроксильной группы и двойной связи требует еще выяснения.

Л и т е р а т у р а

1. Н. К. Юрашевский. Журн. общ. химии, 8, 949 (1938).
2. Н. Kondo, S. Uyeo. Ber., 70, 1087 (1937).
3. Н. Kondo, S. Uyeo, Katsura. Ber., 71, 1529 (1938); 72, 2083 (1939).
4. Н. Kondo, Ishiwata. Ber., 70, 2427 (1937).
5. S. Ishiwata. J. Pharm. Soc. Japan, 58, 13 (1938).
6. Н. Kondo, T. Ikeda. Ber., 73, 867 (1940).

2. ГАЛАНТИН $C_{18}H_{23}O_4N$ И ГАЛАНТАМИН $C_{17}H_{21}O_3N$

Галантин был выделен Н. Ф. Проскурниной и Л. Я. Арешкиной [1] из клубней и листьев подснежника Воронова — *Galanthus Woronowii* A. Los. (сем. амарилисовых — *Amaryllidaceae*), наряду с алкалоидом, названным галантидином. Последний оказался идентичным с ликорином.

Позже Н. Ф. Проскурниной и А. П. Яковлевой [2] был найден в этом же растении еще один алкалоид — галантамин. Содержание этих алкалоидов в луковицах подснежника сильно колеблется в зависимости от времени сбора (0,5—1,38%).

Физические свойства

Г а л а н т и н — кристаллизуется с одной молекулой H_2O , темп. пл. $132-133^\circ$. Безводное основание плавится при $162-164^\circ$, $[\alpha]_D = -87^\circ$ (C_2H_5OH). Растворим довольно легко в спирте, ацетоне и хлороформе, трудно растворим в эфире. Дает ряд кристаллических солей: бромгидрат, кристаллизуется из спирта в шелковистых иглах, темп. пл. $201-203^\circ$, хлоргидрат, темп. пл. $198-199^\circ$, и перхлорат, темп. пл. $199-201^\circ$, $[\alpha]_D = +39,2^\circ$ (C_2H_5OH).

Г а л а н т а м и н — кристаллизуется из воды или бензола, темп. пл. $117-119^\circ$, $[\alpha]_D = -118,8^\circ$ (C_2H_5OH). Легко растворим в спирте, ацетоне и хлороформе, трудно растворим в бензоле, эфире и воде. Дает хорошо кристаллизующиеся соли: хлоргидрат, темп. пл. $256-257^\circ$, бромгидрат, плавится при $246-247^\circ$, перхлорат, темп. пл. $223-224^\circ$, и нитрат, темп. пл. $224-225^\circ$.

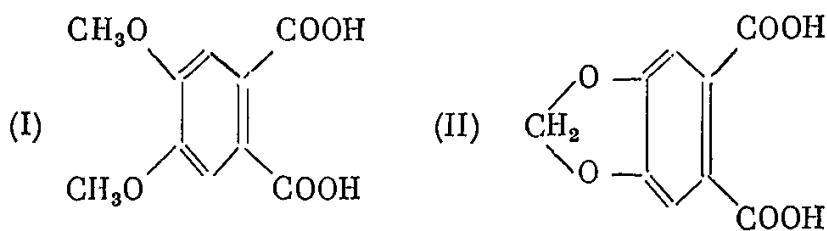
Химические свойства и строение [3]

Г а л а н т и н. Вначале для галантина была предложена формула $C_{16}H_{23}O_4N$, измененная затем в $C_{18}H_{23}O_4N$.

Галантин содержит одну гидроксильную и три метоксильные группы, не содержит группы $>NCH_3$. Атом азота имеет третичный характер. Формулу галантина можно, следовательно, развернуть в $C_{15}H_{13}N(OCH_3)_3(OH)$.

Сравнивая ее с развернутой формулой ликорина $C_{15}H_{13}N\left(\begin{smallmatrix} O- \\ CH_2 \\ O- \end{smallmatrix}\right)(OH)_2$,

легко видеть, что они отличаются тем, что метилendioкси-группа и одна гидроксильная группа ликорина в галантине замещены тремя метоксильными группами. При окислении галантина получается м-гемипиновая кислота (I). Ликорин в таких же условиях образует гидрастовую кислоту (II).



Эти данные наводили на мысль, что галантин может иметь строение, близкое к ликорину, что и было доказано сравнением продуктов распада галантина и ликорина.

Гофманский распад иодметилата галантина протекает в нескольких направлениях.

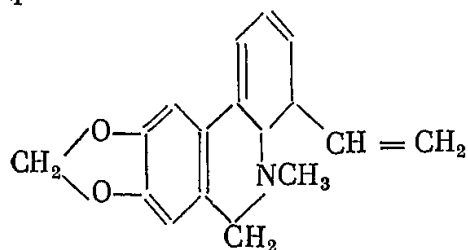
При осторожном нагревании со щелочью получается смесь веществ, из которых удалось выделить иодметилат, отличающийся от исходного тем, что он содержит три метоксильные группы и не содержит гидроксильной. Его развернутая формула: $C_{15}H_{11}N(OCH_3)_3CH_3J$.

При дальнейшем нагревании со щелочью получается дес-N-метилангидрогалантин, темп. пл. $171-173^\circ$, содержащий N-метильную и две метоксильные группы. Его формула может быть развернута в $C_{16}H_{17}(NCH_3)(OCH_3)_2$.

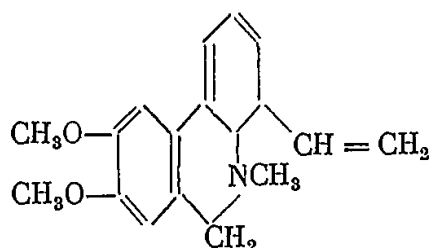
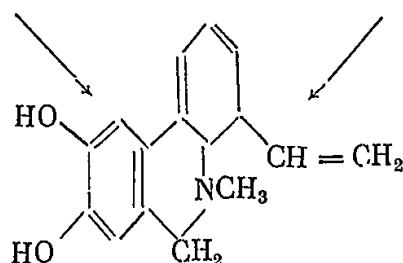
При этой реакции происходит не только размыкание кольца, но и отщепление гидроксильной и метоксильной групп с ароматизацией кольца В, что характерно для ликорина и других алкалоидов, производных фенантридина. Для установления непосредственной связи между этими алка-

лоидами был проведен распад иодметилата галантина по Эмде. Выделенный при этом ангидрогидро-дес-N-метилгалантин содержит только две метоксильные группы и группу $>\text{NCH}_3$. Он отличается от ангидрогидро-дес-N-метилликоририна только тем, что содержит вместо метилендиокси-группы две метоксильные группы.

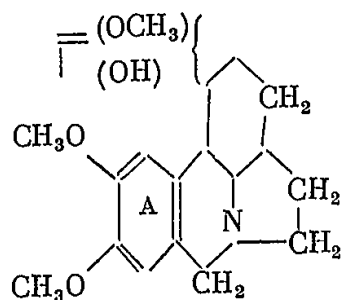
Действительно, при омылении обоих дес-оснований получилось одно и то же нестойкое слабое основание, которое дает кристаллический хлор-гидрат



ангидрогидро-дес-N-метилликорин

ангидрогидро-дес-N-метил-
галантин

Галантин является, таким образом, производным фенантридина и отличается от ликоририна только замещающими группами. Две метоксильные группы в кольце А молекулы галантина должны занимать то же положение, что и метилендиокси-группа в ликорине. Отсюда строение галантина можно изобразить следующей формулой:



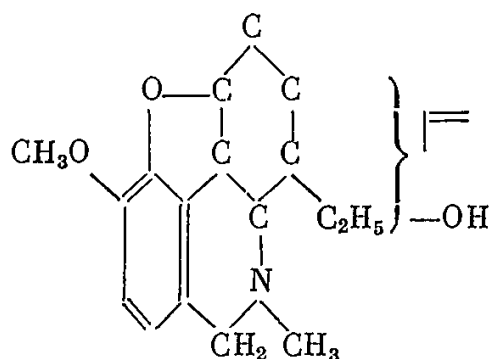
Положение метоксильной и гидроксильной групп и двойной связи требует выяснения.

Г а л а н т а м и н $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N}$ —содержит метилимидную, метоксильную и гидроксильную группы. Дает моноацетильное производное, темп. пл. $129-130^\circ$. Третий атом кислорода находится в неактивной форме. Формула галантамина может быть развернута в $\text{C}_{15}\text{H}_{14}(\text{NCH}_3)(\text{OCH}_3)(\text{OH})(\text{O}-)$.

При каталитическом гидрировании галантамина медленно поглощаются два атома водорода, образуя дигидросоединение, темп. пл. $116-118^\circ$. Галантамин дает иодметилат, темп. пл. $278-279^\circ$, $[\alpha]_D = -94,5^\circ$ (в воде). Подвергая иодметилат гофманскому распаду при нагревании со щелочью, получают дес-N-метилгалантамин $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$, темп. пл. $80-82^\circ$.

При повторном гофманском распаде получается неизмененное вещество.

Для установления характера кислородного мостика галантамин нагревался с бромистоводородной кислотой в токе CO_2 , причем удалось выделить вещество, содержащее две фенольные гидроксильные группы. При этой реакции происходит разрыв кислородного мостика. Так как в молекуле галантамина находится гидроксильная группа, не имеющая фенольных свойств, то вновь появившаяся фенольная гидроксильная группа могла образоваться при разрыве кислородного мостика в ароматическом кольце. Свойства галантамина и его совместное нахождение в растении с галантином и ликорином позволили Н. Ф. Проскурниной и А. П. Яковлевой рассматривать галантамин как производное 1-этил-N-метилфенантридина



Л и т е р а т у р а

1. Н. Ф. Проскурнина, Л. Я. Арешкина. Журн. общ. химии, 17, 1216 (1947).
2. Н. Ф. Проскурнина, А. П. Яковлева. Журн. общ. химии, 22, 1899 (1952).

3. КОКУЛИДИН $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}$ И КОКУЛИН $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N}$

Кокулидин и кокулин были найдены С. Ю. Юнусовым [1] в 1940 г. в листьях *Cocculus laurifolius* DC, полученного из ботанического сада в Батуми. Это растение произрастает главным образом в Индии, Японии и Южном Китае, откуда оно было привезено в ботанический сад Батуми. Ранее из японского растения *Cocculus laurifolius* был выделен коклаурин $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{N}$, отличающийся от кокулидина и кокулина. Повидимому, изменение почвенно-климатических условий произрастания *Cocculus laurifolius* вызвало образование других алкалоидов в этом растении.

Физические свойства

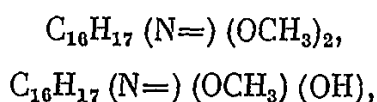
Кокулидин — хорошо кристаллизуется в призмах из петролейного эфира, темп. пл. $86-87^\circ$, $[\alpha]_D = +25,9^\circ$ (CHCl_3). Дает кристаллический иодгидрат, темп. пл. 175° (безводный), нитрат, темп. пл. $137-138^\circ$. Легко растворим в спирте, хлороформе и эфире, труднее в петролейном эфире, нерастворим в воде.

Кокулин — кристаллизуется из ацетона в призмах, темп. пл. $217-218^\circ$, $[\alpha]_D = +271,1^\circ$ (CH_3OH). Легко растворим в хлороформе, труднее в спирте, ацетоне и эфире; нерастворим в воде. Дает мелкокристаллический хлоргидрат, темп. пл. $222-223^\circ$ (безводный).

Химические свойства и строение

Кокулидин — третичное основание, не содержит группы $>\text{NCH}_3$. При метилировании дает иодметилат. Оба атома кислорода находятся в виде метоксильных групп. Кокулидин обладает ненасыщенным характером, что указывает на наличие двойной связи.

Кокулин — слабоосновное третичное основание. Содержит одну гидроксильную и одну метоксильную группы. Как видно из развернутых формул



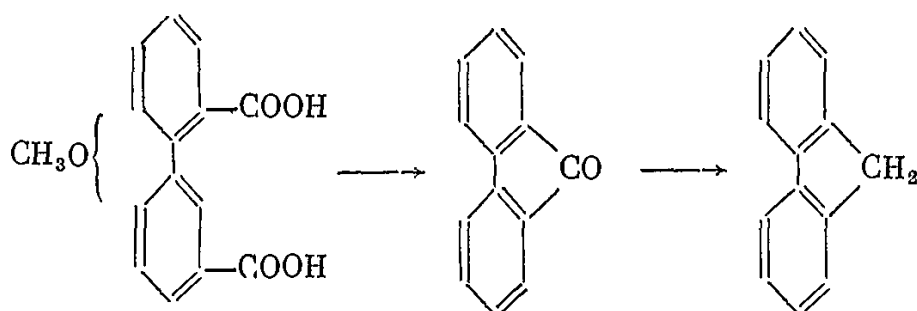
кокулин отличается от кокулидина тем, что содержит фенольную гидроксильную группу вместо метоксильной группы. При метилировании диазометаном кокулин переходит в кокулидин. Строение кокулидина было в основном установлено при изучении продуктов гофманского распада.

Из иодметилата кокулидина обычным путем получался оптически активный дес-N-метилкокулидин, темп. пл. 83° , $[\alpha]_D = +108,9^\circ$, состава $C_{19}H_{25}O_2N$, содержащий N-метильную и две метоксильные группы.

При действии гидрата окиси серебра на иодметилат дес-основания получается оптически неактивный дес-N-диметилкокулидин $C_{19}H_{23}ON$, содержащий только одну метоксильную группу.

Таким образом, при второй стадии гофманского распада отщепляется одна метоксильная группа с ароматизацией тетрагидробензольного кольца кокулидина. Оптическая активность могла исчезнуть вследствие того, что у асимметрического углеродного атома возникла двойная связь.

После трехкратного повторения гофманского распада происходит отщепление азота в виде триметиламина с образованием безазотистого гемикокулидина $C_{16}H_{13}(OCH_3)$. При окислении последнего $KMnO_4$ в ацетонном растворе получается кристаллическая дикарбоновая кислота $C_{15}H_{12}O_5$. При перегонке последней с цинковой пылью образуется флуорен $C_{13}H_{10}$. Однако нельзя рассматривать кислоту, полученную при окислении гемикокулидина, как производную флуорена; возможно, что она является дифенилметоксидикарбоновой кислотой

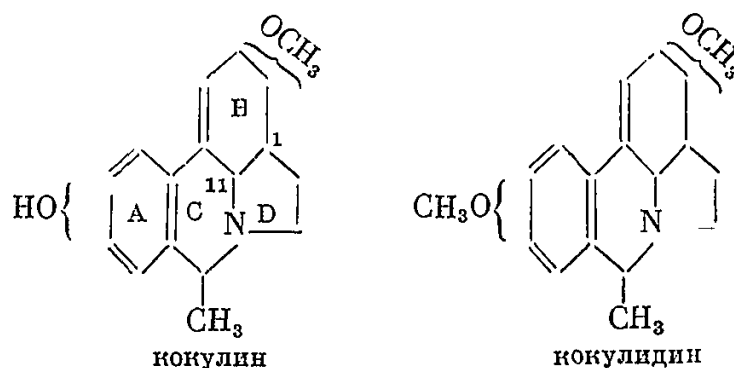


Так как гофманский распад происходит только после трехкратного повторения этой реакции, следовательно, атом азота кокулидина связан бициклически, т. е. стоит в узловой точке двух конденсированных колец.

Легкое течение всех трех стадий распада кокулидина характерно для алкалоидов тетрагидроизохинолинового ряда. Положительная реакция на пиррол указывает на наличие пиррольного кольца в молекуле кокулидина.

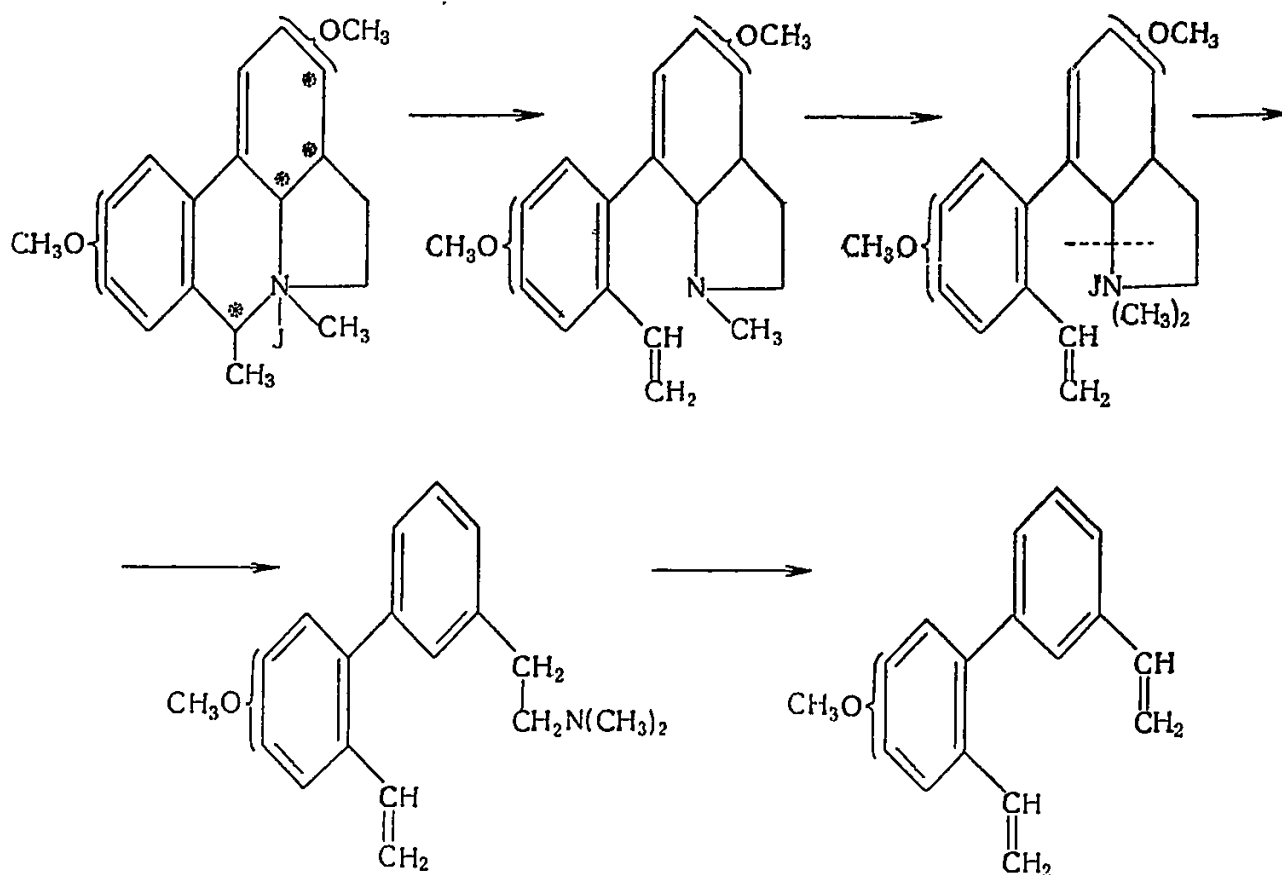
Следовательно, азот может стоять в узловой точке между пиперидиновым и пирролидиновыми кольцами. Далее, как было указано, при гофманском распаде отщепляется одна метоксильная группа кокулидина, что сопровождается ароматизацией одного кольца. Эта метоксильная группа не может занимать места гидроксильной группы в кокулине, находящейся в ароматическом ядре А и имеющей явно фенольный характер.

Следовательно, метоксильная группа может находиться только в кольце В. Для обоих алкалоидов были предложены следующие формулы:



Эти формулы полностью экспериментально не доказаны, но весьма вероятны и отвечают химическим и оптическим свойствам кокулина и кокулидина, а также продуктам распада кокулидина.

На основании экспериментальных данных и теоретических соображений гофманский распад может быть изображен следующим образом:



Внимательное рассмотрение формулы кокулидина показывает, что исчезновение оптической активности всех четырех асимметрических атомов углерода, в результате двукратного гофманского распада, возможно только в том случае, если между 1 и 11 атомами углерода возникает двойная связь и исчезают асимметрические центры у этих атомов. Появление второй двойной связи в кольце В увеличивает стремление к полной ароматизации этого кольца, поэтому так легко отщепляется метоксильная группа с образованием третьей двойной связи.

Для окончательного установления строения кокулидина остается установить положение в нем метоксильных групп.

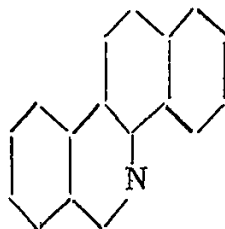
Л и т е р а т у р а

1. С. Ю. Ю н о в. Журн. общ. химии, 20, 368, 1514 (1950).

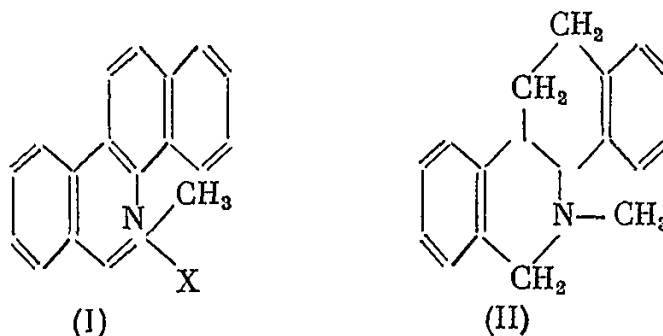
VI. ПРОИЗВОДНЫЕ НАФТОФЕНАНТРИДИНА

(Группа хелидопина)

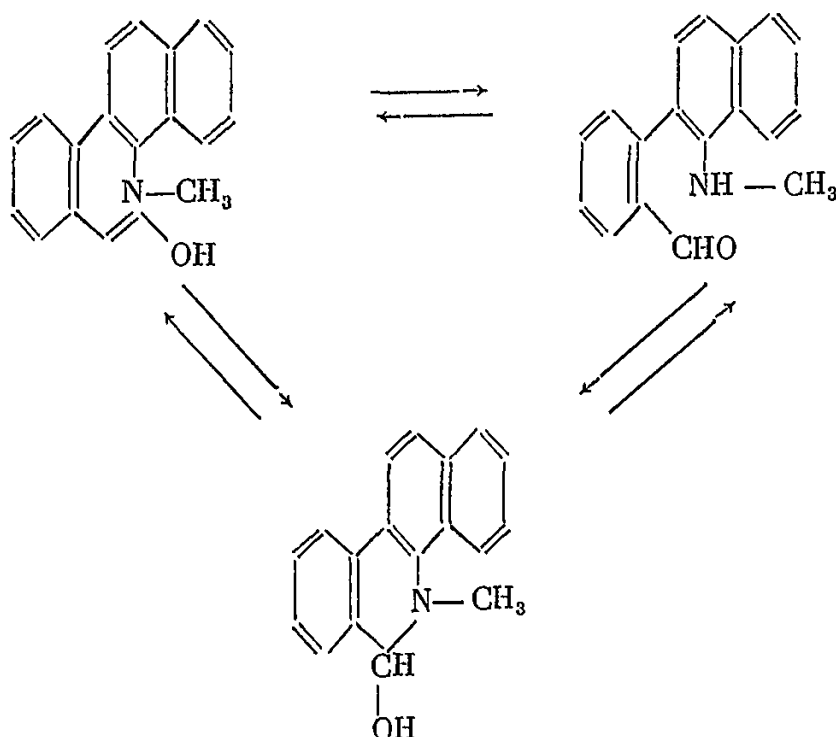
К этой группе относится сравнительно небольшое число алкалоидов, найденных главным образом в чистотеле большом — *Chelidonium majus* L. Строение их было выяснено сравнительно недавно; до этого их долгое время считали за производные фенантрена. Их углеродноазотный скелет



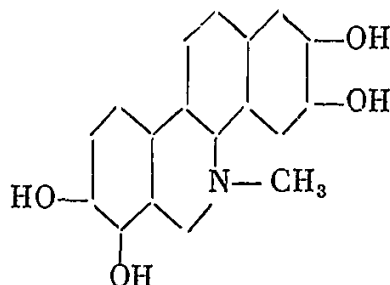
встречается как в дегидрированной, так и в гидрированной форме



Первая, как легко видеть, является четвертичным аммонийным основанием и в растении находится в виде солей. Свободное основание способно реагировать также и в таутомерной альдегидной (или карбинольной) форме



Открытые до сих пор алкалоиды этой группы являются метилированными или метиленированными производными тетраокснафтофенантридина, имеющего следующее расположение гидроксильных групп:



1. ХЕЛИДОНИН $C_{20}H_{19}O_5N$

Хелидонин был выделен еще в 1824 г. Он находится в *Chelidonium majus* L., в *Stylophorum diphyllum* Nutt., а также в *Dicranostigma franchetianum* (Prain.) Fedde.

Физические свойства

Хелидонин кристаллизуется из разбавленного спирта с одной молекулой H_2O , темп. пл. 136° (безводного основания), $[\alpha]_D = +115^\circ$ (C_2H_5OH).

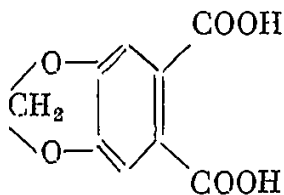
Нерастворим в воде, легко растворим в спирте и эфире. Кристаллы обладают сильной триболюминесценцией (способность светиться при растирании).

Химические свойства и строение

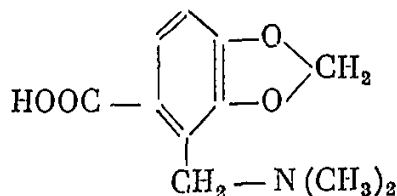
Хелидонин — третичное основание и содержит группу $>NCH_3$. Из пяти кислородных атомов один находится в нем в виде спиртовой гидроксильной группы, а четыре — в виде двух метилendioкси-групп

После того как ему приписывался сначала ряд не оправдавших себя формул, его строение удалось установить следующим образом.

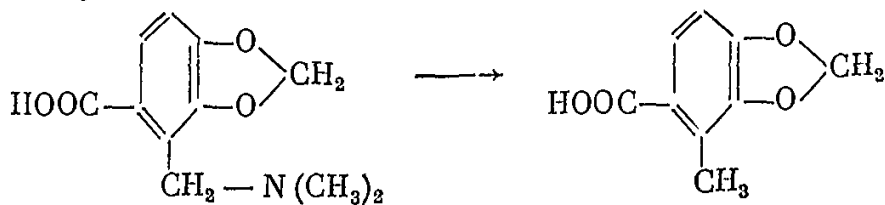
При гофманском распаде иодметилата хелидонина происходит не только обычный разрыв кольца, но и одновременное отщепление воды (за счет спиртовой гидроксильной группы) с образованием оптически неактивного дес-N-метилангидрохелидонина. Этот последний дает при окислении ряд веществ, из которых удалось выделить гидрастовую кислоту



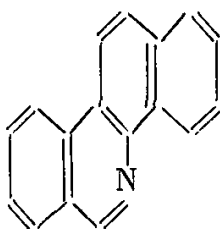
и β -аминокислоту, имеющую следующее строение:



которое доказывается тем, что при распаде по Эмде она дает метилшипероновую кислоту

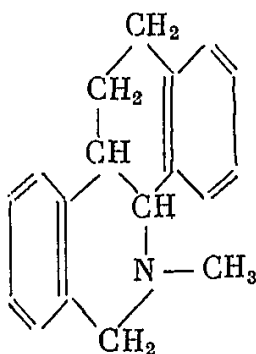


С другой стороны, при перегонке хелидонина с цинковой пылью было выделено основание $C_{17}H_{11}N$, оказавшееся идентичным с α -нафтофенантридином, полученным синтетически

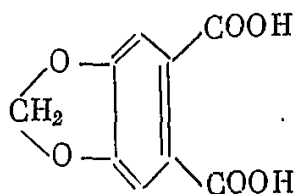


Отсюда можно сделать вывод, что хелидонин имеет основной скелет, строение которого выражается этой формулой¹.

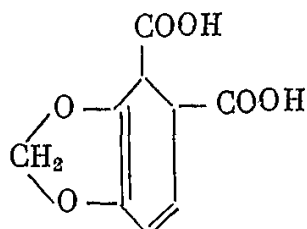
По содержанию водорода в хелидонине этот скелет должен быть частично гидрированным



При окислении хелидонина перманганатом кроме упомянутой выше гидратовой кислоты



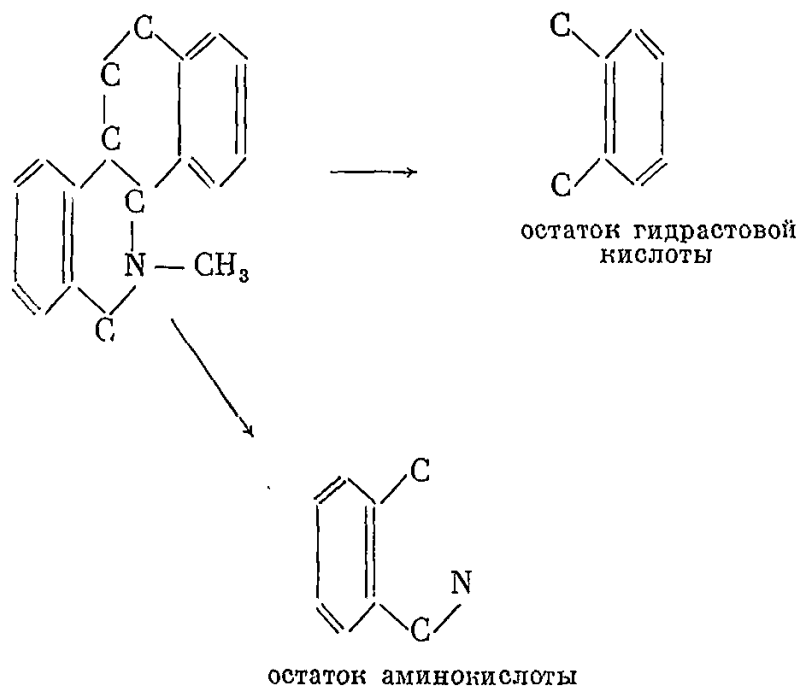
был получен также и ее изомер



что указывает на наличие в хелидонине двух бензольных колец с различным расположением замещающих групп.

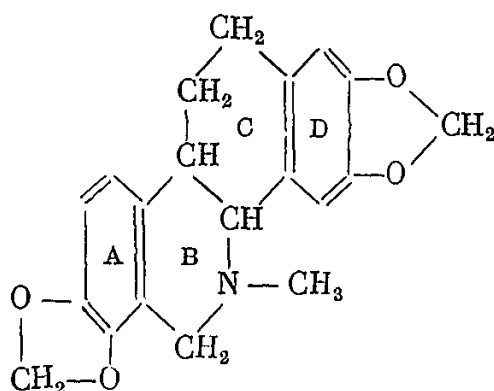
Комбинируя результаты окислительного распада и перегонки с цинковой пылью, мы приходим к заключению, что в хелидонине действительно имеется группировка:

¹ Как я уже неоднократно указывал, такие реакции, проводимые в жестких условиях, при высокой температуре, не могут никогда считаться доказательством той или иной структуры. Они могут быть только указанием, служащим базисом для дальнейшего изучения, которому они дают определенное направление.



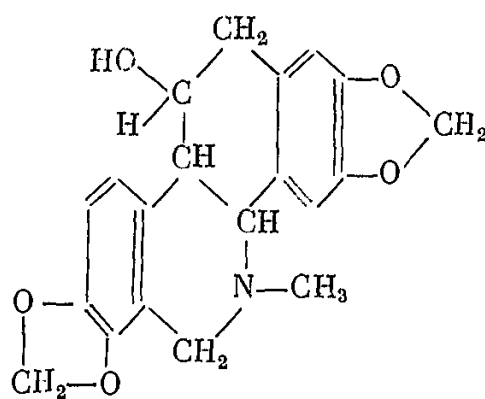
Этот алкалоид является, таким образом, одновременно производным изохинолина и гидрированного нафталина. Это первый и пока единственный случай, чтобы в алкалоиде имела нафталиновая группировка.

Что касается размещения замещающих групп, то для обеих метилendioкси-групп это положение определяется получением обеих изомерных метилendioксифталевых кислот. Оно должно соответствовать схеме

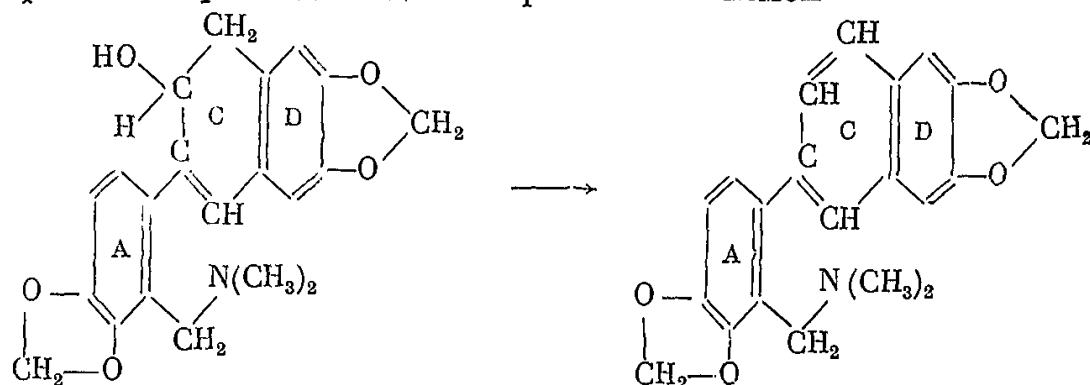


Остается еще установить положение вторичной спиртовой группы. Факт образования обеих метилendioксифталевых кислот доказывает, что вторичная спиртовая группа не может стоять в бензольных кольцах А и D. Остаются, таким образом, только кольца В и С.

Принимая во внимание, что оптически активный дес-N-метилхелидонин легко отщепляет воду, давая оптически неактивный и очень устойчивый ангидро-дес-N-метилхелидонин, наиболее вероятно следующее положение гидроксильной группы:

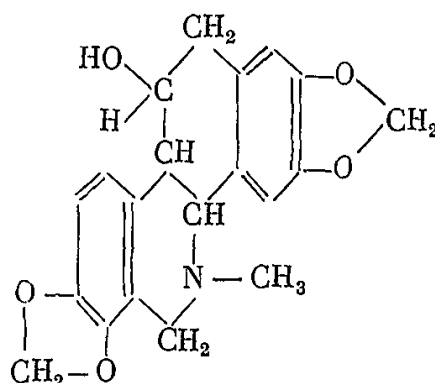


Гофманский распад тогда изображается схемой



Легко видеть, что при отщеплении воды от дес-метил-N-хелидонина кольцо С становится ароматическим, что и объясняет легкость этого отщепления и устойчивость образовавшегося вещества.

Далее был установлен ряд переходов между хелидоном и протопином, на которых мы не можем останавливаться. Все эти данные приводят к формуле



2. ОКСИХЕЛИДОНИН $C_{20}H_{17}O_6N$

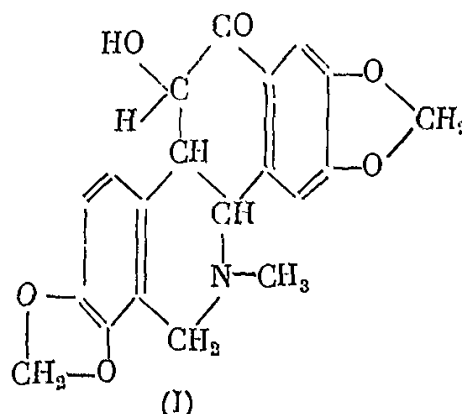
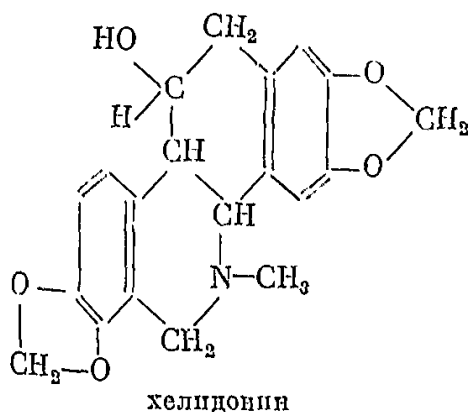
О к с и х е л и д о н и н был выделен Гадамером и другими из маточников, остающихся после отделения хелидонина.

Физические свойства

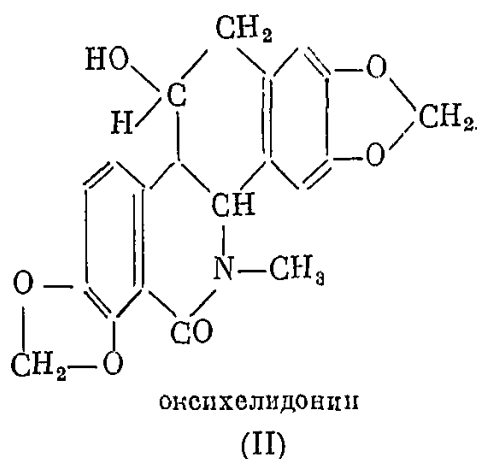
Оксихелидонин кристаллизуется из смеси хлороформа и спирта, темп. пл. 285° , $[\alpha]_D = +102,5^\circ$. Не дает солей.

Химические свойства и строение

Оксихелидонин содержит спиртовый гидроксил, две метилendioкси- и одну метилимидную группы. При окислении хелидонина уксусноокислой ртутью он переходит в оксихелидонин. При этой реакции в оксихелидо-нине может образоваться карбонильная группа за счет окисления метиле-новой группы, стоящей в хелидодине рядом с гидроксильной группой или рядом с атомом азота.



или



Наиболее вероятное строение оксихелидонина выражено формулой (II).

3. ГОМОХЕЛИДОНИН $C_{21}H_{23}O_5N$

Гомохелидонин был до сих пор найден только в небольшом количестве в *Chelidonium majus* L. (раньше он назывался α -гомохелидоном в отличие от β - и γ -гомохелидонина).

Физические свойства

Гомохелидонин кристаллизуется в призмах, темп. пл. 182° . Вращает плоскость поляризации вправо. Легко растворим в спирте и хлороформе, трудно растворим в эфире.

Химические свойства и строение

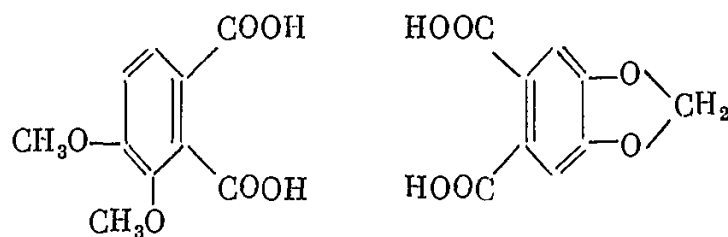
Гомохелидонин не является настоящим гомологом хелидонина $C_{20}H_{19}O_5N$, так как отличается от него на CH_4 ; однако по химическим свойствам оба алкалоида очень близки между собой.

Из кислородных атомов гомохелидонина два находятся в виде метоксильных групп, два — в виде метилendioкси-групп, а один — в виде спиртового гидроксильной группы. Азот третичный связан с CH_3 -группой и стоит в кольце, так как при распаде по Гофману или Эмде он отщепляется при второй стадии реакции.

Большое сходство между обоими алкалоидами навело на мысль о том, что они отличаются только тем, что одна из метилendioкси-групп хелидонина в гомохелидонине замещена двумя метоксильными группами.

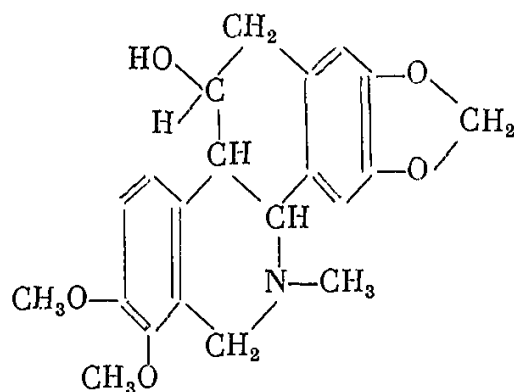
При перегонке с цинковой пылью гомохелидонин дал тот же самый нафтофенантридин, как хелидонин.

Далее, при окислении были получены гемипиновая и гидрастовая кислоты



Это показывает, что гемипиновая кислота образовалась из того кольца, которое при окислении хелидонина дает 1,2-метилendioксифталевую кислоту, т. е. кольца А.

Принимая для гомохелидонина строение, аналогичное хелидонину, приходим, таким образом, к формуле



4. САНГВИНАРИН $C_{20}H_{15}O_5N$ (ИЛИ $C_{20}H_{14}O_4N \cdot OH$)

Сангвинарин был получен (в загрязненном виде) Даном еще в 1829 г. из корней *Sanguinaria canadensis* L. Позже он был найден также в *Chelidonium majus* L., *Stylophorum diphyllum* Nutt., *Eschscholtzia californica* Cham., *Bocconia cordata* Willd. и *Glaucium luteum* Scop. В совершенно чистом виде он был получен только в 1924 г. Гадамером и его сотрудниками. В 1939 г. сангвинарин был выделен Р. А. Коноваловой, С. Ю. Юнсовым и А. П. Ореховым из *Glaucium fimbriigerum*.

Физические свойства

Сангвинарин кристаллизуется из эфира, темп. пл. $242-243^\circ$ (с разлож.). Оптически неактивен. Из спирта кристаллизуется с одной молекулой C_2H_5OH и плавится при $195-197^\circ$.

Химические свойства и строение

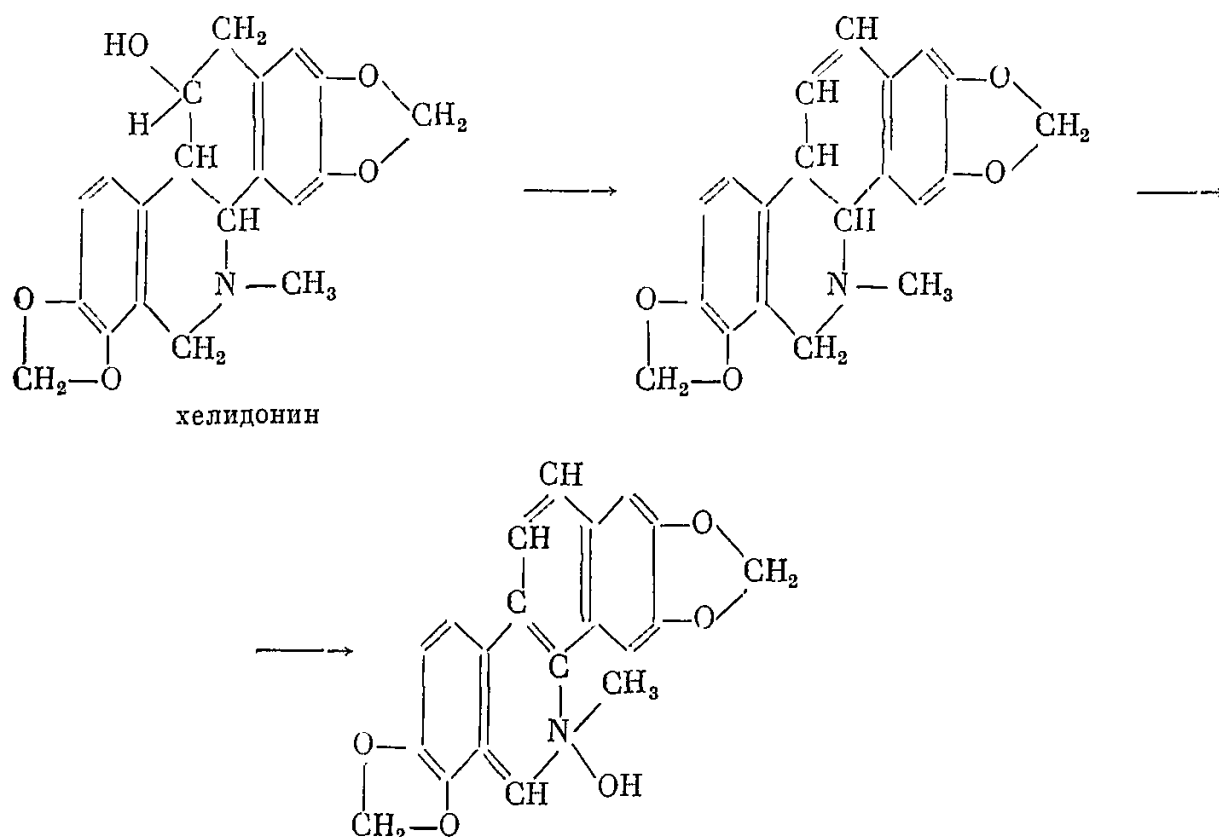
Сангвинарин резко отличается от прочих оснований этой группы тем, что он является четвертичным основанием, дающим соли состава $C_{20}H_{14}O_4NX$, окрашенные в интенсивный медно-красный цвет. Кислородные атомы сангвинарина находятся в виде двух метилendioкси-групп. При восстановлении сангвинарин легко переходит в бесцветное третичное основание — тетрагидросангвинарин.

Формулы солей хелидонина $C_{20}H_{19}O_5NHX$ и сангвинарина $C_{20}H_{14}O_4NX$ отличаются на $H_2O + 2H_2$, т. е. можно представить себе, что сангвинарин образуется из хелидонина путем отнятия одной молекулы воды и четырех атомов водорода (дегидрирование).

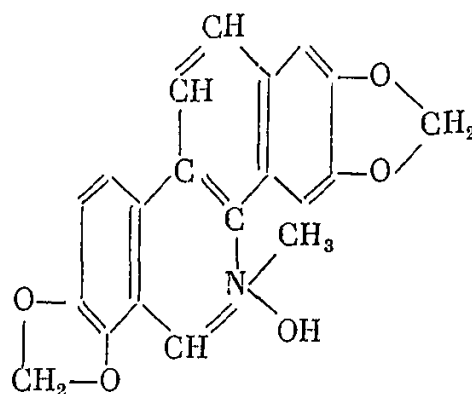
Это предположение было подтверждено тем, что удалось осуществить переход от хелидонина к сангвинарину. Подвергая ацетильное производное хелидонина дегидрированию при помощи $(CH_3COO)_2Hg$, можно получить ацетилдегидрохелидонин, образовавшийся отщеплением двух атомов водорода. При омылении ацетильной группы происходит одновременно и отщепление воды с образованием ангидродегидрохелидонина. Последний снова подвергается дегидрированию при помощи $(CH_3COO)_2Hg$ и дает, таким образом, ангидродидегидрохелидонин, т. е. вещество, отличающееся от хелидонина, подобно сангвинарину, на H_2O и $2H_2$. Это вещество оказалось идентичным с сангвинарином.

Исходя из установленной выше формулы хелидонина, легко видеть, что переход третичного ангидрохелидонина в четвертичное основание сангвинарина весьма похож на переход от тетрагидроберберина к берберину.

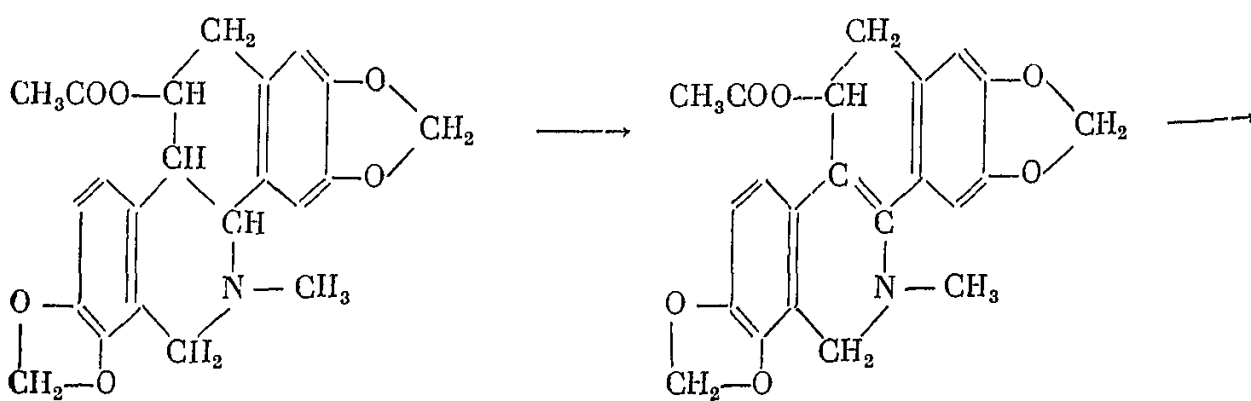
Это приводит нас к следующей формуле строения:

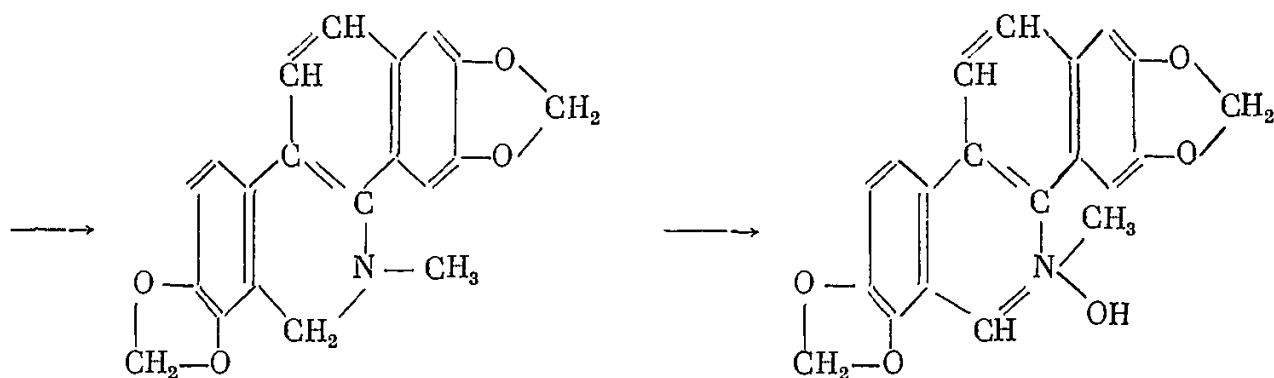


При отщеплении четырех атомов водорода от предпоследнего вещества оба гидрированных кольца переходят в ароматические, и образуется четвертичное основание

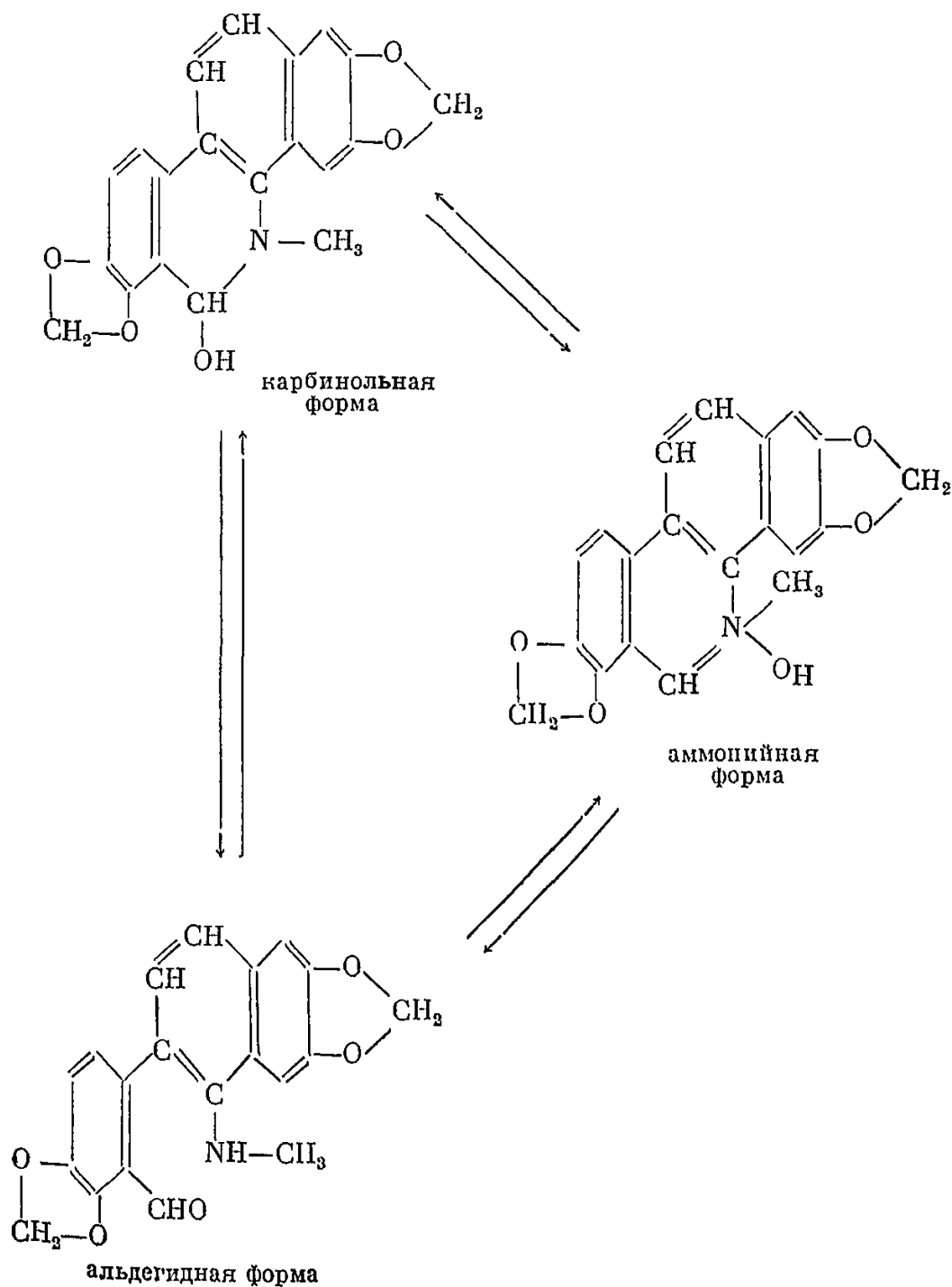


Практически (как это указано выше) дегидрирование проводилось в две стадии, т. е. сначала получался дегидроацетилхелидонин, а затем уже с ним (после отщепления воды) проводилось второе дегидрирование





В виде солей сангвинарин, вероятно, имеет строение, соответствующее написанной выше четвертичной форме, тогда как в виде свободного основания (подобно берберину и другим аналогичным веществам) он представляет собой таутомерную карбинольную или альдегидную форму



5. ОКСИСАНГВИНАРИН $C_{20}H_{13}O_5N$

Окисангвинарин был выделен Кенигом в 1893 г. из *Sanguinaria canadensis* L.

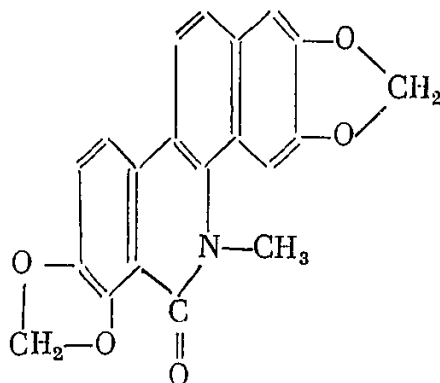
В 1937 г. Шпет, Шлеммер и др. [1, 2] выделили оксисангвинарин из смеси алкалоидов *S. canadensis* хроматографическим методом.

Физические свойства

Оксисангвинарин кристаллизуется из хлороформа и после возгонки в высоком вакууме плавится при 360—361°. Оптически неактивен. Трудно растворим в эфире, спирте, ацетоне, пиридине и бензоле.

Химические свойства и строение

Оксисангвинарин содержит две метилendioкси-группы и одну метилимидную группу. Высокая температура плавления, отсутствие метоксильных групп, нерастворимость в щелочи позволили предположить, что он содержит $>N-CO$ -группу и должен иметь следующую формулу строения:



Эта формула была подтверждена получением синтетического оксисангвинарина. Окислением нитрата сангвинарина с $K_3F(CN)_6$ в щелочной среде было получено вещество, идентичное с природным оксисангвинарином.

Л и т е р а т у р а

1. E. Späth и др. Ber., 70, 1677 (1937).
2. F. Schlemmer, A. Gempp. Arch. Pharm., 276, 506 (C., 1939, I, 1800).

6. ХЕЛЕРИТРИН $C_{21}H_{19}O_5N$ (ИЛИ $C_{21}H_{18}O_4N \cdot OH$)

Хелеритрин был открыт Пробстом в 1839 г. в корнях чистотела большого — *Chelidonium majus*. Однако только в 1890 г. Кенинг и Титц получили его в чистом виде. Строение его изучалось главным образом Гадамером и сотрудниками, но было окончательно установлено Шпетом.

Далее, он был найден в *Stylophorum diphyllum* Nutt., *Eschscholtzia californica* Cham., *Bocconia cordata* Willd., *Glaucium luteum* Scop. и *G. fimbrioligerum*.

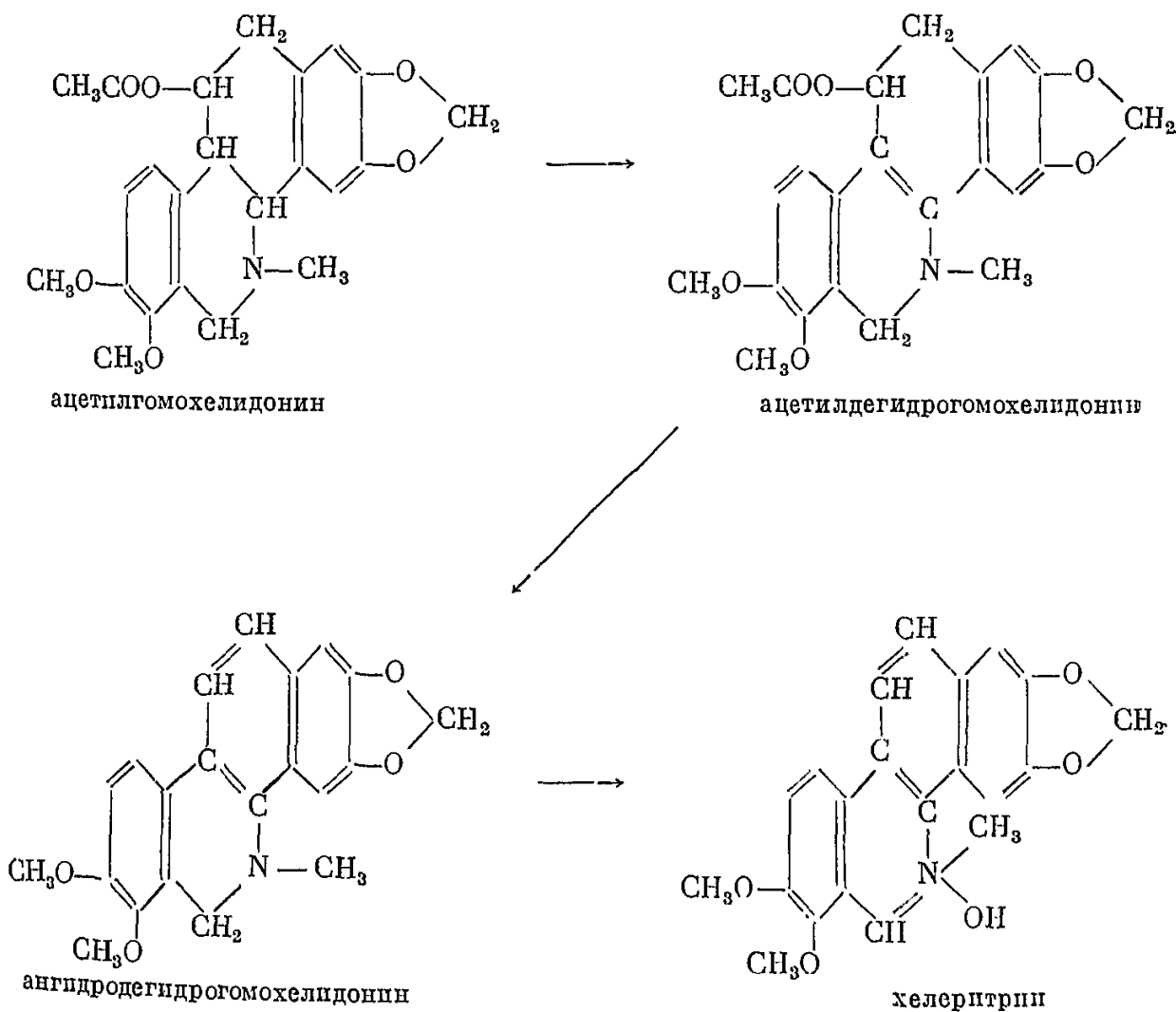
Физические свойства

Хелеритрин кристаллизуется из эфира в бесцветных призмах, темп. пл. 207°. Оптически неактивен. Легко растворим в хлороформе, трудно растворим в спирте и эфире.

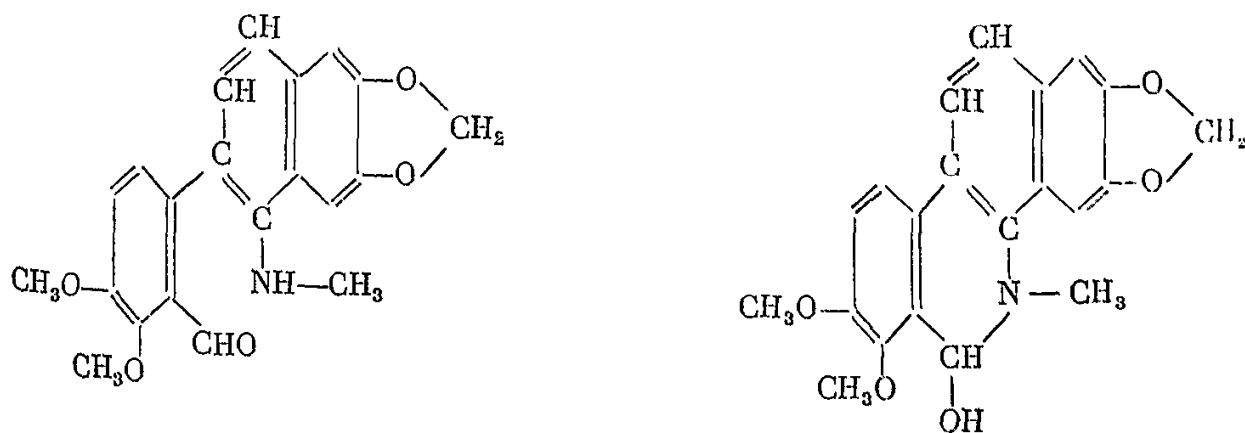
Химические свойства и строение

Хелеритрин по своим свойствам является аналогом сангвинарина, веществом четвертичного характера. Дает соли состава $C_{21}H_{18}O_4N \cdot X$, окрашенные в интенсивно желтый цвет. Из четырех кислородных атомов два находятся в виде метилendioкси-групп, а два — в виде метоксильных групп. Мы имеем, таким образом, те же группы, как в гомохелидонине. Это наводит на мысль, что между гомохелидоном и хелеритрином существует то же соотношение, как между хелидоном и сангвинарином. Это предположение было доказано путем отнятия воды и отщепления четырех атомов водорода, причем удалось перевести гомохелидонин в хелеритрин.

Исходя из доказанной выше формулы гомохелидоина, приходим к следующему выражению для хелеритрина:



В виде солей хелеритрин имеет, вероятно, строение, выражаемое указанной выше формулой, тогда как в свободном виде он представляет собой таутомерную альдегидную или карбинольную форму



7. МЕТОКСИХЕЛИДОНИН $C_{21}H_{21}O_6N$

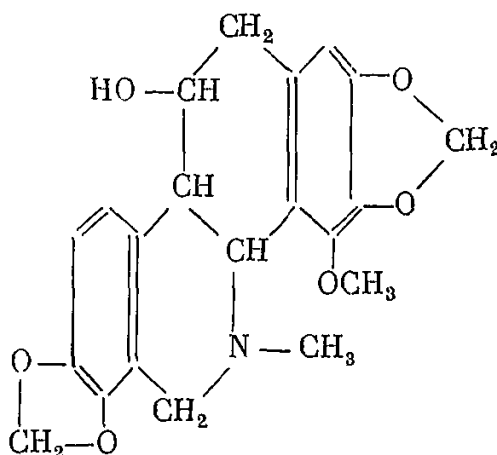
Метоксихелидонин был выделен Гадамером в 1924 г. в небольшом количестве из маточников, получающихся после отделения главных алкалоидов *Chelidonium majus* L.

Физические свойства

Метоксихелидонин кристаллизуется из спирта в призматических кристаллах, темп. пл. 221° , $[\alpha]_D = +115,8^\circ$. Легко растворим в спирте и хлороформе, трудно растворим в эфире.

Химические свойства и строение

Этот алкалоид находится в растении в очень небольшом количестве и еще мало изучен. Общее его поведение весьма сходно с хелидономинем. По аналогии с наркотином для метоксильной группы предполагается следующее положение:



VII. ПРОИЗВОДНЫЕ ТИПА МОРФИНА

1. МОРФИН $C_{17}H_{19}O_3N$ И КОДЕИН $C_{18}H_{21}O_3N$

Морфин является первым открытым алкалоидом. В 1803 г. Дерон, извлекая опий водой и осаждая экстракт поташом, получил кристаллическое вещество, которое назвал «опийной солью». От него ускользнул основной характер этого вещества, которое, вероятно, было меконатом морфина или наркотином. В 1806 г. Сертюрнер описал получение из опия чистого основания морфина. Однако только в 1817 г., когда Сертюрнер подробно описал это вещество и ясно указал, что оно является растительным основанием, это наблюдение получило широкую известность и вызвало к себе должный интерес. До тех пор считалось, что растительный организм способен производить только кислоты и нейтральные вещества. Открытие морфина послужило мощным стимулом для изучения алкалоидов. Вскоре после морфина был открыт ряд других растительных оснований. Правильная суммарная формула морфина была установлена Лораном в 1847 г.

Кодеин был открыт в опиуме Робикэ в 1832 г., но только в 1842 г. Герхардт установил правильную суммарную формулу.

Морфин и кодеин настолько близки между собой по строению, что изучение их шло все время параллельно. Над этой трудной проблемой работало в течение более 50 лет много десятков химиков, и только в 1925—1927 гг. решение этой проблемы, повидимому, явилось окончательным. Среди химиков, изучавших структуру морфина, нужно в первую очередь упомянуть Кнора, Пшора, Фрейнда и Фонгерихтена, а позже Робинсона и Шепфа

Морфин и кодеин были до сих пор найдены только в опи, получаемом из мака снотворного — *Papaver somniferum* L. Указания на его присутствие в других растениях (например, *Argemone mexicana* L., *Eschscholtzia californica* Cham.) оказались после проверки не соответствующими действительности. Указание на его присутствие в диком американском хмеле — *Humulu lupulus* L. (сем. тутовых — *Moraceae*) нуждается в проверке.

Физические свойства

М о р ф и н — кристаллизуется из разбавленного спирта в мелких ромбических табличках, содержащих одну молекулу H_2O , которую они теряют при 100° . Темп. пл. безводного основания $247\text{—}248^\circ$ (или $253\text{—}254^\circ$, исправлен.), $[\alpha]_D = -140^\circ$ (CH_3OH). Морфин трудно растворим в обычных органических растворителях. Для его кристаллизации рекомендуют амиловый и метиловый спирты. Растворимость морфина сильно зависит от его агрегатного состояния: в аморфном, свежесозданном виде он гораздо легче растворим, чем в кристаллическом виде. Морфин легко растворяется в едких щелочах, немного растворяется в аммиаке и углекислых щелочах.

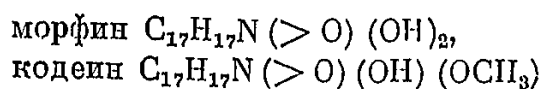
К о д е и н — кристаллизуется из бензола или сухого эфира в мелких безводных призмах, темп. пл. 155° , $[\alpha]_D = -134^\circ$ (CH_3OH). Из воды или разбавленного спирта он выделяется в крупных прозрачных призмах, содержащих одну молекулу H_2O . Кодеин очень мало растворим в воде; нерастворим в едких щелочах; его растворимость в органических растворителях значительно больше, чем для морфина.

Химические свойства и строение

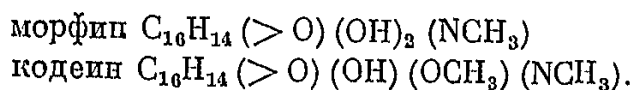
Морфин и кодеин — довольно сильные третичные основания, содержащие $>NCH_3$ -группу, присутствие которой может быть доказано по методу Герциг — Мейера. Один из кислородных атомов морфина находится, как показывает его растворимость в щелочах, в виде свободной фенольной гидроксильной группы. При метилировании морфина иодистым метилом в присутствии щелочи он переходит в кодеин. Этот чрезвычайно важный переход, найденный Гримо в 1881 г., показывает, что кодеин является О-метиловым эфиром морфина; таким образом, доказательство строения обоих алкалоидов сводится к одному вопросу¹. Второй кислородный атом морфина и кодеина находится в виде вторичноспиртовой группы. Поэтому морфин дает диацетильное, а кодеин — моноацетильное производное.

При окислении кодеина образуется соответствующий кетон — кодеинон $C_{18}H_{19}O_3N$. Третий кислородный атом обоих алкалоидов находится в эфирной, индифферентной форме («мостиковый кислород»).

Строение углеродного скелета морфина и кодеина. Формулы морфина и кодеина могут быть развернуты в таком виде:



или



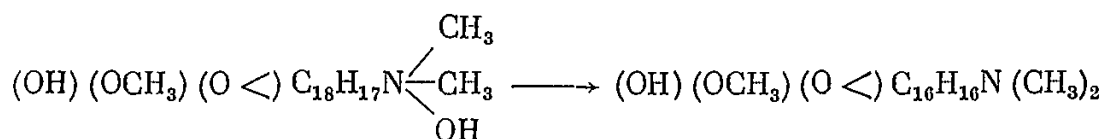
¹ Ввиду того что количество кодеина, извлекаемое из опи, не покрывает потребности в нем, значительные количества морфина подвергаются метилированию в производственном масштабе. Для этой реакции был предложен ряд метилирующих агентов: метилсерпокислый калий, метилсульфат, диазометан. Наилучшие результаты дает четвертичное основание $C_6H_5N(CH_3)_3OH$, получаемое из $C_6H_5N(CH_3)_2$ по методу В. М. Родионова.

Необходимо было установить, каков тот углеродный скелет C_{16} , от которого они происходят. Первые указания на это были получены в 1881 г. Фонгерихтеном, который при перегонке морфина с цинковой пылью получил главным образом триметиламин и фенантрен $C_{14}H_{10}$. Таким образом, возникла мысль, что морфин является производным частично гидрированного фенантрена, к которому присоединены азот, $>NCH_3$ -группа и боковая цепь из двух углеродных атомов.

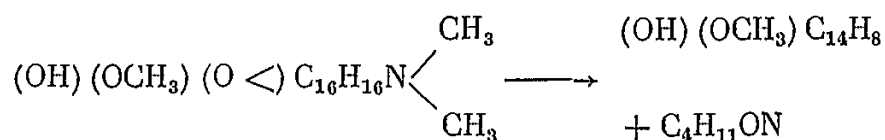
Ввиду того что перегонка с цинковой пылью представляет собой пирогенетическую реакцию, при которой возможны всякого рода перегруппировки и вторичные синтезы, ее результаты никогда не являются вполне доказанными и нуждаются в подтверждении другими реакциями, протекающими в менее жестких условиях.

Такое подтверждение было вскоре найдено при изучении продуктов гофманского распада кодеина.

Иодметилат кодеина при нагревании со щелочами претерпевает нормальный гофманский распад с образованием вещества $C_{20}H_{23}O_3N$, названного метилморфиметином. По общепринятой теперь номенклатуре его правильным названием будет дес-N-метилкодеин¹



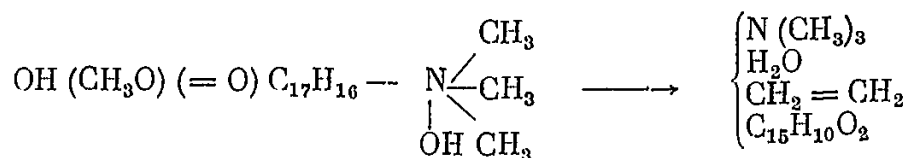
В дес-N-метилкодеине (темп. пл. 118° , $[\alpha]_D = -208^\circ$) сохранились как метоксильная, так и вторичноспиртовая группы кодеина. При нагревании этого вещества с HCl или с уксусным ангидридом с ним происходит чрезвычайно интересный распад на азотистый и безазотистый осколки по схеме



Безазотистый осколок $(\text{OH})(\text{OCH}_3)\text{C}_{14}\text{H}_8$ получил название метилморфола, а сама реакция (и другие аналогичные ей реакции расщепления) — морфольного распада.

Метилморфол $\text{C}_{14}\text{H}_8(\text{OH})(\text{OCH}_3)$ имеет свойства фенола; таким образом, при его образовании или вторичноспиртовый гидроксил, или индифферентный кислород превратились в фенольную гидроксильную группу.

Если же мы проведем с дес-N-метилкодеином гофманский распад в обычных условиях, то оказывается, что он протекает ненормально: происходит не только отщепление азота в виде триметиламина, но отрывается и боковая цепь (в виде этилена) с образованием ароматического фенантренового производного $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{O}_2$, получившего название метилморфенола

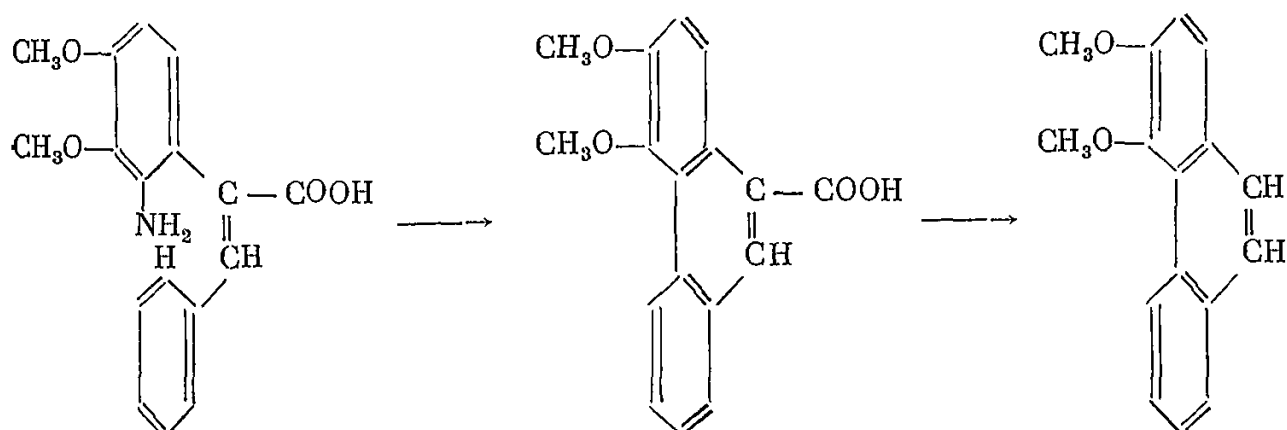


¹ Несмотря на то, что как в литературе, так и в учебниках и монографиях продолжают пользоваться старым названием «метилморфиметин», я считаю целесообразным порвать с этой традицией и буду пользоваться гораздо более удобной номенклатурой, происходящей от названия «дес-N-метилкодеин».

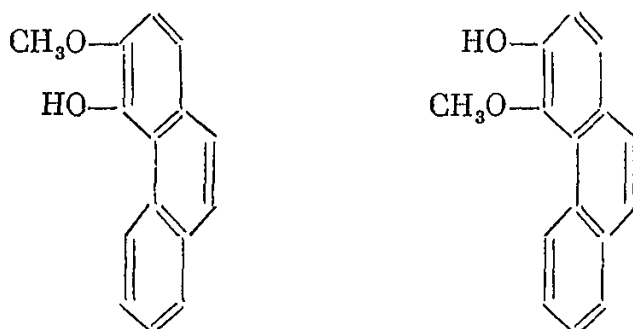
Этот метилморфенол содержит одну метоксильную группу, тогда как второй кислород имеет индифферентный эфирный характер



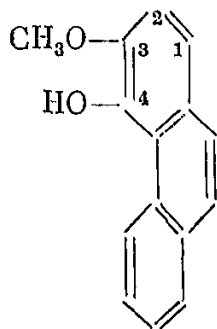
Строение морфола. Если омылить метоксильную группу метилморфола, получается дифенол $(\text{OH})_2\text{C}_{14}\text{H}_8$, названный морфолом. При метилировании получен диметилморфол $(\text{OCH}_3)_2\text{C}_{14}\text{H}_8$. При перегонке с цинковой пылью морфол дает фенантрен $\text{C}_{14}\text{H}_{10}$. Морфол имеет, таким образом, состав диоксифенантрена. Строение его было доказано путем синтеза, сделанного по методу Пшорра



Для самого метилморфола мыслимы, очевидно, две формулы



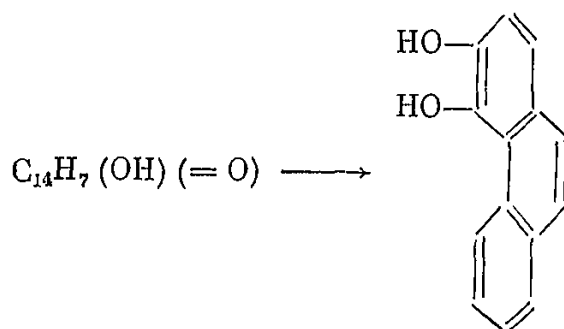
Окончательный выбор между этими двумя формулами был сделан в пользу первой формулы путем синтеза обоих изомеров: 3-метокси-4-окси- и 4-метокси-3-оксифенантрена по способу Пшорра. Первое из этих веществ (3-метокси-4-окси) оказалось идентичным с метилморфолом



Отсюда можно уже сделать вывод относительно положения метоксильной группы кодеина и фенольной гидроксильной группы морфина: обе эти группы должны стоять в положении 3.

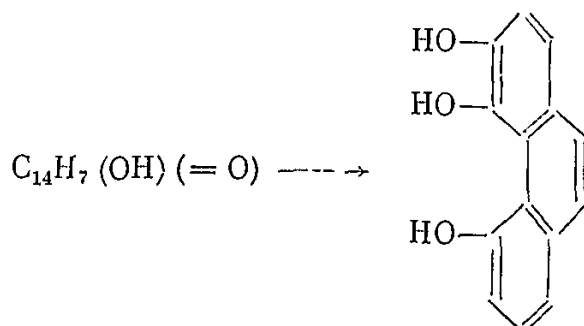
Что касается строения морфенола, получаемого при гофманском распаде дес-N-метилкодеина, то это вещество имеет одну фенольную гидроксильную группу, тогда как второй атом кислорода имеет индифферентный эфирный характер.

При восстановлении морфенол переходит в морфол



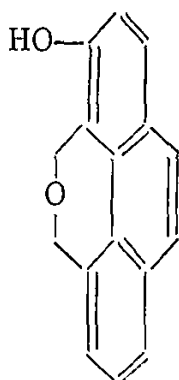
Таким образом, одной из точек, к которой прикреплен индифферентный атом кислорода, является углеродный атом 4.

Далее, при сплавлении морфенола со щелочью происходит присоединение воды, и образуется триоксифенантрен, идентифицированный с синтетическим 3,4,5-триоксипроизводным



Следовательно, вторым местом связи индифферентного кислорода является углерод 5 фенантренового ядра.

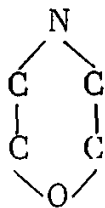
Этот эфирный кислород образует, таким образом, «мостик» между углеродами 4 и 5, и строение морфенола выражается формулой



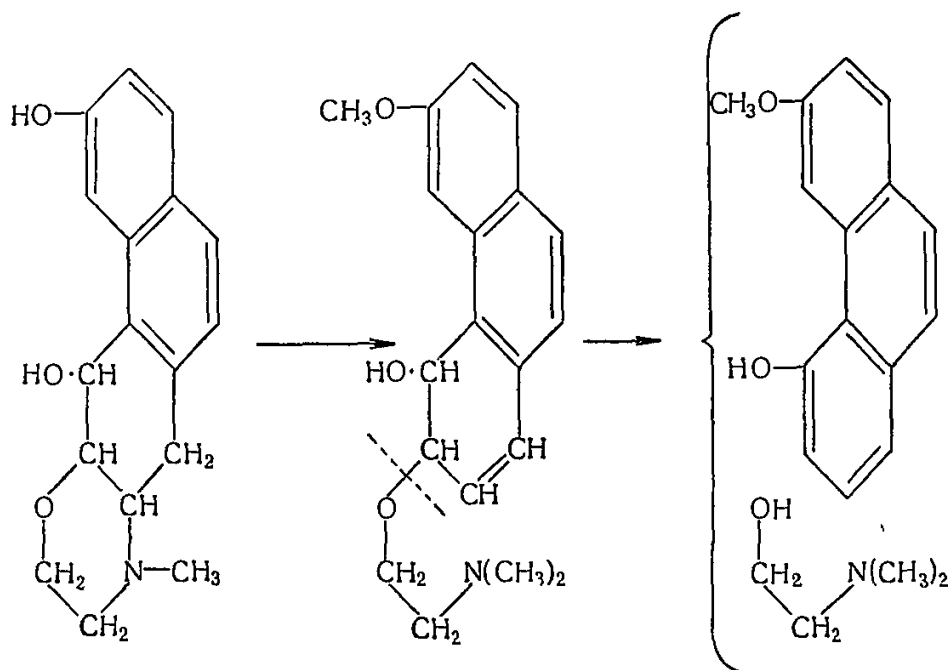
Что касается азотсодержащего осколка $\text{C}_4\text{H}_{11}\text{ON}$, получаемого при распаде дес-N-метилкодеина, то он был легко идентифицирован с N-диметилаэполамином $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{OH}$, который еще раньше был получен синтетическим путем при действии диметиламина на $\text{SiCH}_2\text{CH}_2\text{OH}$.

Это приводит нас к заключению, что в морфине имеется цепь $-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$, связанная с фенантреновым кольцом. Легкость, с которой происходит морфольный распад, позволила предположить, что эта группа связана с фенантреновым кольцом через посредство индифферентного кислорода. На этой основе Киорр еще в 1889 г. попытался установить структурную формулу морфина. Он исходил при этом из предположения, что

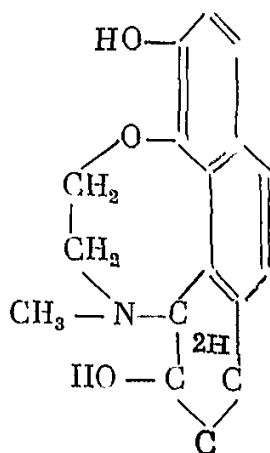
азот и индифферентный кислород участвуют в образовании 6-членного кольца¹



соединенного с фенантроновым скелетом следующим образом:



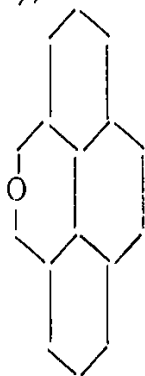
Эта «оксазиновая формула», имевшая очень много гипотетических элементов, обладала многими недостатками и приводила, как видно из приведенных выше формул, к неправильному строению метилморфола. Поэтому в последующие годы Кнорр ввел в нее ряд изменений и остановился в 1903 г. на так называемой «мезо-формуле», основанной на той же общей идее, но отличающейся от прежней расположением бокового кольца



Однако ряд наблюдений, проведенных главным образом в ряду тсбаина, с которыми мы познакомимся дальше, показал, что морфольный распад не является гидролитической реакцией, так как нашлись вещества, в которых совершенно нет индифферентного кислорода и которые тем не менее отщепляют диметиламиноэтанол. Это приводит к выводу,

¹ Этой атомной группировке было дано название «морфоллина». Она была очень подробно разработана синтетическими путями.

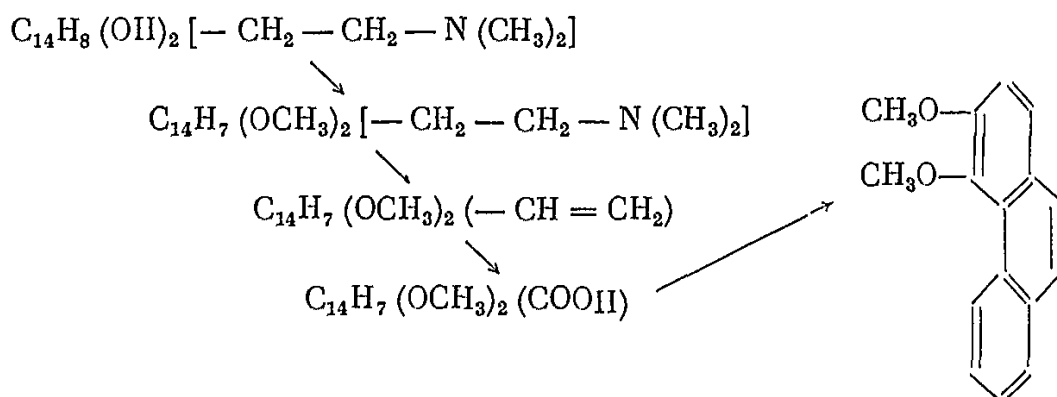
что индифферентный кислород морфина не участвует в образовании азотистого кольца, а находится в той же форме, как и в продуктах распада (например, в морфеноле), т. е. образует группировку



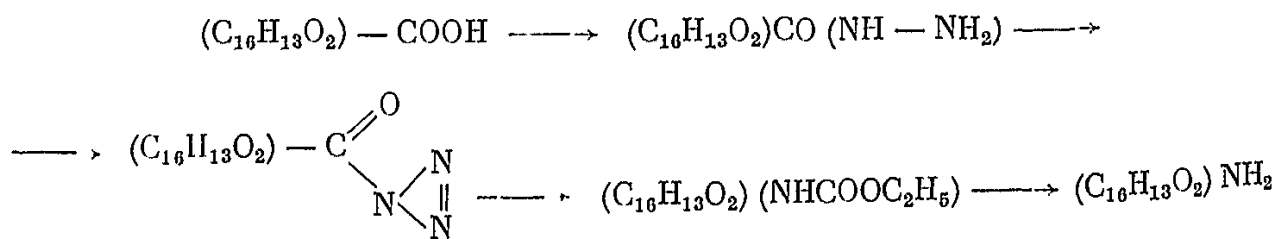
Дальнейшие важные данные о строении морфина были получены Пшорром в 1902—1907 гг. при изучении апоморфина.

Апоморфин и его строение. Уже давно было известно, что морфин при нагревании с крепкой HCl до 150° превращается в вещество $C_{17}H_{17}O_2N$, названное апоморфином.

Из кодеина в аналогичных условиях образуется тот же самый апоморфин. Апоморфин содержит две фенольные гидроксильные группы: он дает дибензойное производное, а при метилировании — диметилапоморфин. Азот имеет третичный характер и связан с метильной группой. Иодметилат метилированного апоморфина дает при гофманском распаде нормальное дес-основание, что указывает на наличие азота в кольце. При второй стадии гофманского распада происходит отщепление $N(CH_3)_3$ и образуется безазотистое ненасыщенное вещество $C_{18}H_{16}O_2$. При окислении последнего образуется кислота $C_{17}H_{14}O_4$ или $C_{16}H_{13}O_2(COOH)$, теряющая при нагревании CO_2 и дающая вещество состава $C_{16}H_{14}O_2$, идентичное с 3,4-диметоксифенантроном. Этот распад апоморфина может быть изображен следующей схемой:

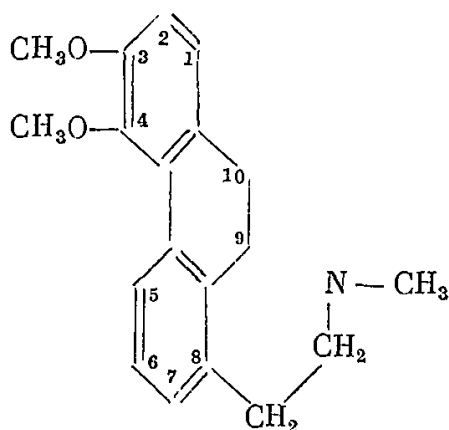


Остается выяснить, в каком положении цепь $-CH_2-CH_2-N-$ присоединена к фенантроновому кольцу. Для этого упомянутая выше диметоксифенантренкарбоновая кислота была переведена (по методу Курциуса) в соответствующий амин

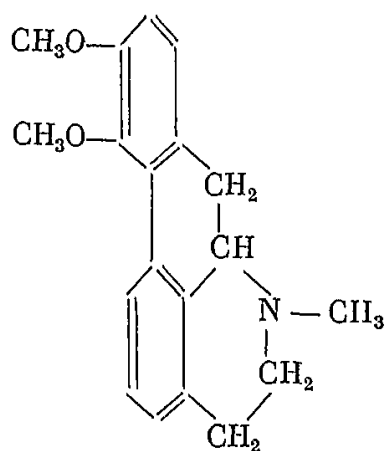


Последний диазотировался и полученный таким образом фенол метилировался. Получился триметоксифенантрен $C_{14}H_7(OCN_3)_3$, в котором вновь образовавшаяся метоксильная группа стоит, очевидно, на том месте, где раньше стояла группа $-COOH$ или соответствующая ей цепь $-CH=CH_2$.

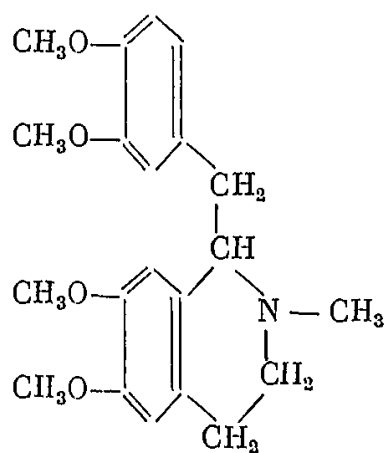
Триметоксифенантрен, полученный таким путем, оказался идентичным с 3,4,8-триметоксифенантреном, полученным синтетически. Таким образом, цепь $-CH_2-CH_2-$ присоединена к фенантреновому кольцу в положении 8



На основании аналогии структуры с другими опиными алкалоидами (папаверином, лауданозином и др.) Пшорр принял, что азот соединен с углеродом кольца в положении 9

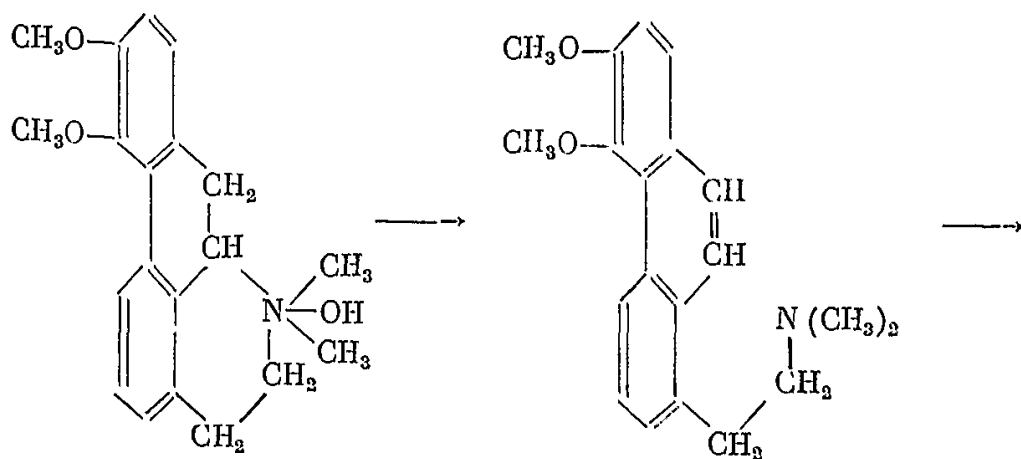


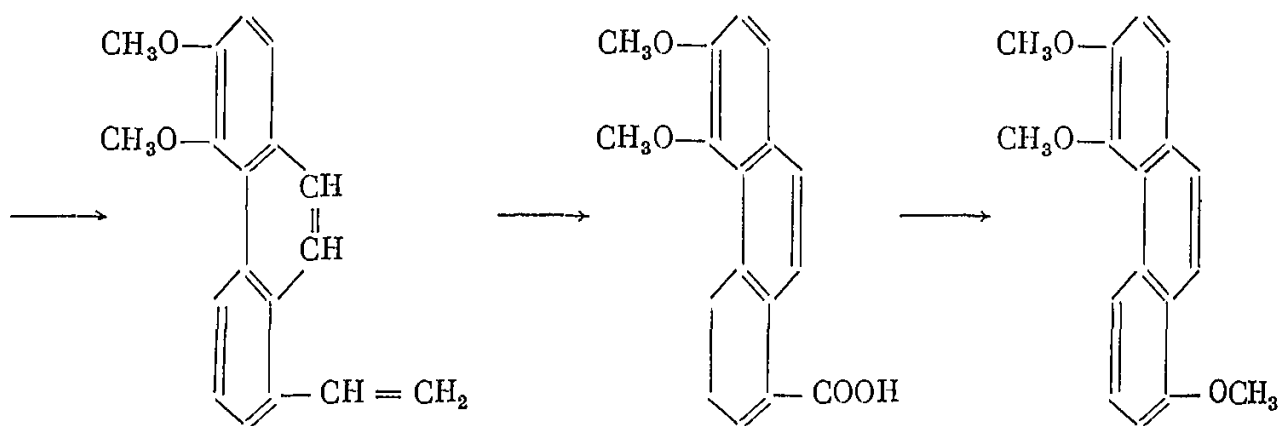
О-диметилапоморфин



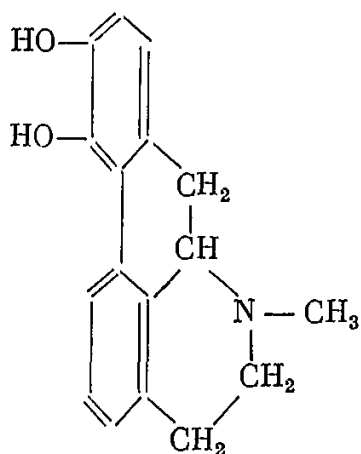
лаудановин

Распад апоморфина весьма гладко объясняется этой формулой

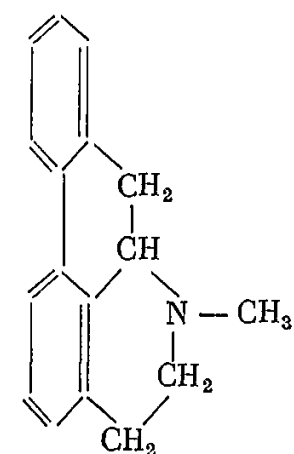




Таким образом, было доказано, что апоморфин является производным фенантреноизохинолина¹

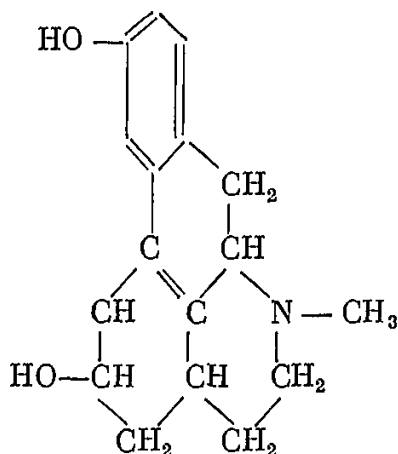


апоморфин



N-метилтетрагидро-
фенантреноизохинолин

Принимая во внимание получение апоморфина из морфина при очень простой реакции, сама собой напрашивалась мысль, что оба они построены аналогично. При тогдашнем уровне познаний не было никаких оснований для того, чтобы допускать при образовании апоморфина какую-либо перегруппировку. С другой стороны, при такой формулировке морфин входил в систему прочих опийных алкалоидов, происходящих от изохинолина, и терял свое обособленное положение. Все эти соображения привели Пшорра к так называемой пиридиновой формуле морфина, к которой присоединился (в 1907 г.) Кнорр



Однако дальнейшее изучение вопроса показало, что и эта формула не удовлетворительна для выражения структуры морфина.

¹ Позже выяснилось, что существует ряд алкалоидов (глауцин, бульбокапнин и др.), с которыми мы уже познакомились и которые тоже являются производными этого вещества. Для удобства номенклатуры для него было введено особое название а п о р ф и н.

Эти новые данные были получены главным образом при изучении хлоро- и бромопроизводных кодеина, а также его изомеров.

Хлоро- и бромокоди́ды и морфи́ды и изомеры морфина и кодеина. При действии галоидных соединений фосфора (а также SOCl_2) на морфин и кодеин происходит замена спиртового гидроксила на Cl или Br и образование веществ, названных хлоро- и бромокодидами и хлороморфидами. В зависимости от условий реакции при этом образуется ряд изомеров, являющихся частью стереоизомерами, частью изомерами по положению.

Так, например, при действии PCl_5 или HCl на кодеин образуются:

α -хлорокоди́д, темп. пл. $152-153^\circ$; $[\alpha]_D = -380^\circ$ и

β -хлорокоди́д, темп. пл. $152-153^\circ$, $[\alpha]_D = -10$.

При действии HCl на морфин образуются:

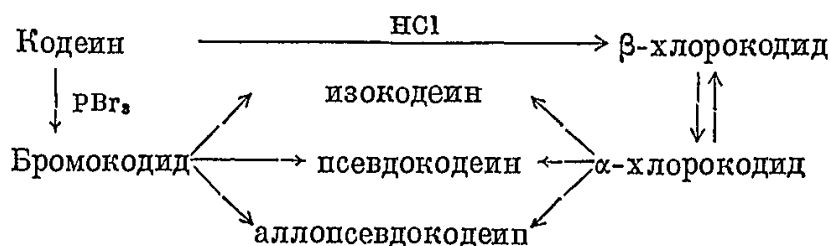
α -хлороморфи́д, темп. пл. 204° ; $[\alpha]_D = -375^\circ$ и

β -хлороморфи́д, темп. пл. 188° , $[\alpha]_D = -5^\circ$.

При гидролизе этих галоидопроизводных происходит замена атомов Cl или Br на гидроксильную группу, но при этом никогда не получают исходные морфин или кодеин, а всегда образуется смесь их изомеров. Соотношение этих изомеров в смеси зависит от условий реакции. Таким путем были получены следующие изомеры морфина и кодеина:

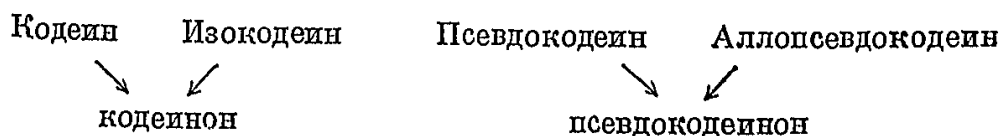
α -изоморфин,		изокодеин,
β -изоморфин,	и	псевдокодеин,
γ -изоморфин		аллопсевдокодеин.

Эти превращения могут быть представлены в следующей схеме:



Переход от кодеина к псевдокодеину может быть, кроме того, реализован нагреванием первого с разбавленными кислотами. Что касается строения этих изомеров, то оказалось, что кодеин и изокодеин дают при окислении один и тот же кетон — кодеинон; они являются, таким образом, парой стереоизомеров и отличаются только конфигурацией у группы CHON , которая, очевидно, превращается при ее окислении в C=O .

С другой стороны, псевдокодеин и аллопсевдокодеин тоже являются парой стереоизомеров и дают при окислении один и тот же кетон, названный псевдокодеиноном.



Кодеинон, являющийся аминокетоном, подобно многим из этих веществ, довольно неустойчив; при нагревании со спиртом он распадается на диметиламиноэтанол и безазотистый остаток $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{O}_3$, который оказался идентичным с 3-метокси-4,6-диоксифенантроном, так как при метилировании он дает известный и синтетически полученный 3,4,6-триметоксифенантрол.

Псевдокодеин, являющийся изомером кодеина по положению спиртового гидроксила, стоящего в положении 8, дает при гофманском распаде ϵ -дес-N-метилкодеин. В отличие от α - и γ -изомеров это вещество вполне устойчиво по отношению к щелочам и не изомеризуется. Наконец, последний изомер кодеина, а именно аллопсевдокодеин (являющийся стереоизомером псевдокодеина по пространственному положению спиртового гидроксила), дает при гофманском распаде 6-й изомер ζ -десметилкодеин, устойчивый по отношению к щелочам:

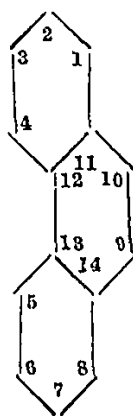
Кодеин	—————→	α -десметилкодеин	Псевдокодеин	—————→	ϵ -десметилкодеин
		β -десметилкодеин			
Изокодеин	—————→	γ -десметилкодеин	Аллопсевдокодеин	—————→	ζ -десметилкодеин
		δ -десметилкодеин			

Так как обе пары: 1) кодеин — изокодеин и 2) псевдокодеин — аллопсевдокодеин являются двумя парами стереоизомеров, то и соответствующие пары дес-оснований

α -десметилкодеин — γ -десметилкодеин
 β -десметилкодеин — δ -десметилкодеин
 ϵ -десметилкодеин — ζ -десметилкодеин

представляют собой три пары стереоизомеров, отличающихся пространственным положением группы —ОН при углероде 6 или 8.

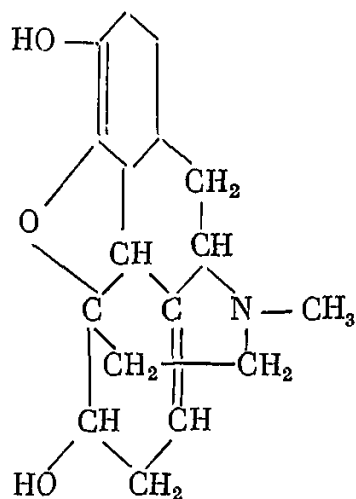
Рассматривая формулу фенантрена



мы видим, что для связи боковой цепи остаются только положения 5, 7, 13 и 14. Из них положение 7 отпадает, так как в кодеиноне имеется реакционноспособная метиленовая группа, которая должна стоять рядом с карбонильной группой (последняя же стоит в кодеиноне в положении 6).

Положения 13 и 14, по мнению Кнорра, тоже не могут служить местом связи, так как известно вещество, называемое тебенином (см. стр. 463), в котором все три кольца имеют полностью ароматический характер (следовательно, углероды 13 и 14 не имеют водорода) и которое, несмотря на это, имеет такую же азотистоуглеродную боковую цепь.

Таким образом, путем исключения пришли к выводу, что единственным возможным местом связи является положение 5. Это приводит нас к так называемой «мостиковой» формуле морфина, предложенной Кнорром в 1907 г.



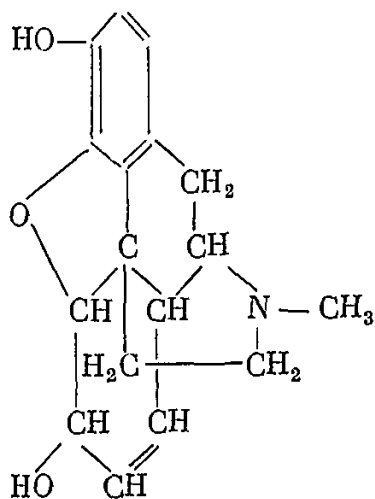
Таким образом, в результате длительной работы была установлена формула, отвечающая всем известным превращениям молекулы морфина. Мы видим, что структура этого алкалоида представляет собой совершенно необычную и оригинальную комбинацию колец, в которой кроме фенантренового ядра имеется еще сложное семичленное азотистое углеродное кольцо, соединяющее положения 5 и 9. Некоторая неудовлетворенность, которая, повидимому, осталась у всех исследователей, занимавшихся этой проблемой, привела к тому, что за время от 1907 до 1925 г. был предложен ряд видоизменений этой формулы, вносящих в нее те или иные поправки. Однако все эти формулы были неудовлетворительны, так как если они и исправляли какой-либо недочет кнорровской формулы, то зато вносили новые трудности. Главный и общий недостаток всех этих формул заключается в том, что они не дают обоснованного объяснения той беспримерной легкости, с которой происходит «морфольный распад», т. е. отрыв боковой цепи $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-$ от гидрированного фенантренового ядра.

В 1925 г. Робинсон и в 1927 г. Шепф пришли к небольшому видоизменению кнорровской формулы, которое устраняет все имеющиеся трудности и, повидимому, является окончательным выражением структуры морфина.

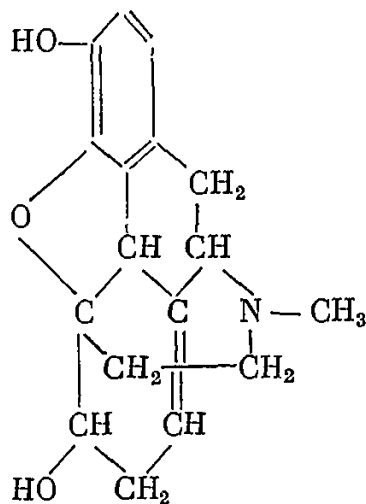
Робинсон обращает особое внимание на одно обстоятельство, которому до сих пор не уделялось должного внимания; а именно на тот факт, что морфольный распад, т. е. отрыв цепи, происходит всякий раз, когда гидрированное кольцо переходит в ароматическую форму с тремя двойными связями. Эти два явления настолько часто происходят параллельно, что нельзя не видеть в них какой-то глубокой внутренней связи. Это приводит Робинсона к заключению о расположении боковой цепи в таком положении, что ее присутствие мешает переходу кольца в ароматическое состояние. Для этого, очевидно, необходимо, чтобы эта цепь была связана с четвертичным углеродом, т. е. углеродом, не имеющим при себе водорода.

Таковыми углеродами в морфинной молекуле являются углероды 13 и 14. Из других отделов химии гидроциклических соединений мы знаем, что такие частично гидрированные кольца имеют сильную тенденцию переходить в ароматические, более уравновешенные системы. Если в молекуле имеются замещающие группы, которые препятствуют такому переходу, то очень часто наблюдается или полное отщепление этих групп, или их перемещение в другое положение.

Из двух четвертичных углеродов морфинной молекулы 13 и 14, последний не может служить местом связи, так как в таком случае двойная связь была бы фиксирована в положении 7—8 и не могла бы переходить в положение 8—14, как это имеет место при изомеризации изомерных дес-N-метилкодеинов. Остается, таким образом, положение 13, которое приводит нас к следующей формуле морфина:

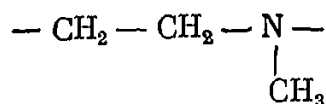


(по Робинсону и Шепфу, 1927)



(по Кнорру, 1907)

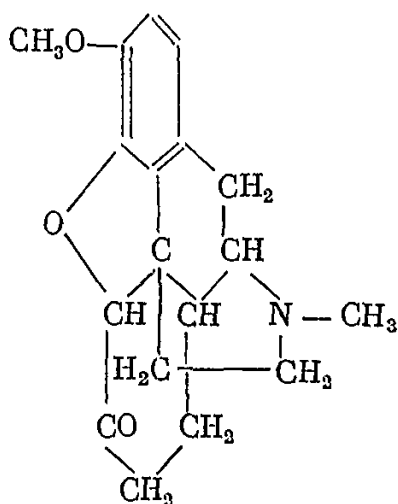
По этой формуле становится вполне понятным, что гидрированное кольцо не может стать ароматическим без того, чтобы цепь



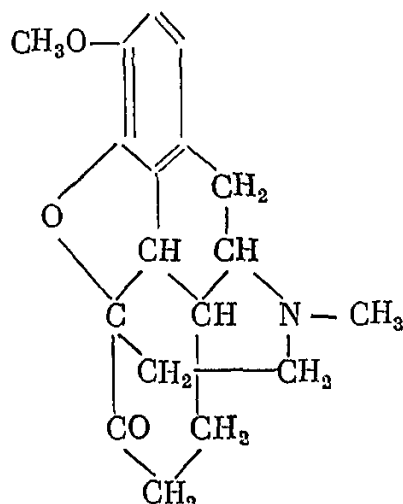
или оторвалась совсем, или переместилась в другое положение.

Соображения Робинсона, несмотря на все свое остроумие, были только косвенными: окончательное экспериментальное решение вопроса было дано Шепфом в 1927 г.

Для него исходным пунктом служил дигидрокодеинон, т. е. насыщенный кетон, соответствующий кодеину, для которого мы имеем выбор между двумя формулами



(по Робинсону)

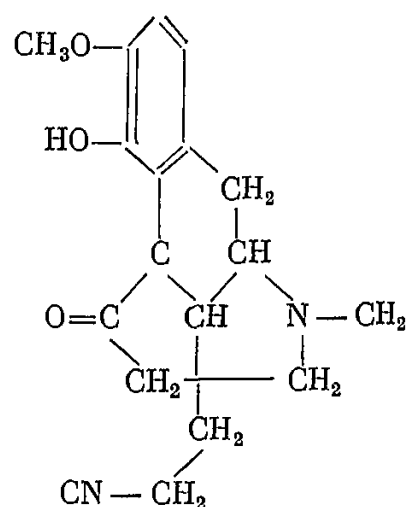
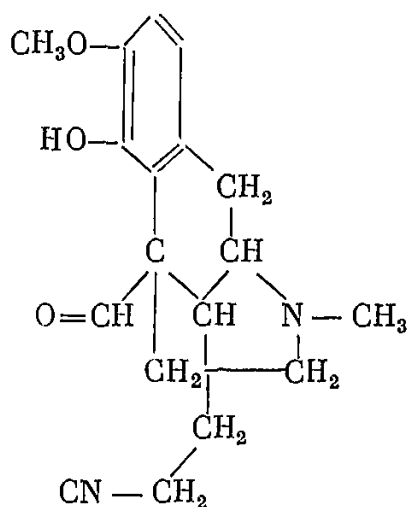
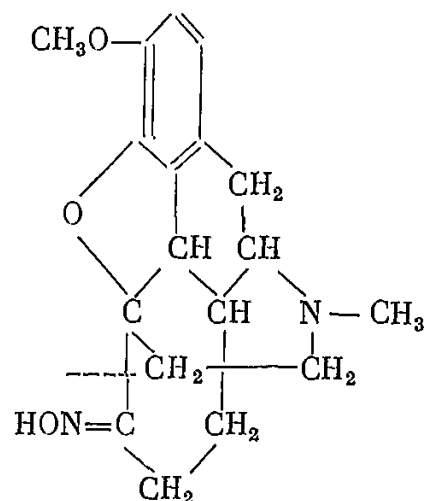
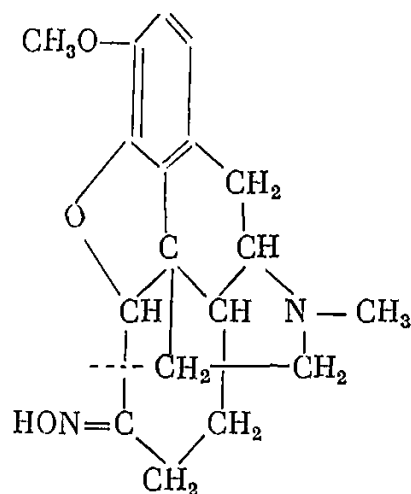


(по Кнорру)

Подвергая оксим этого кетона бекмановской перегруппировке, Шепф нашел, что эта перегруппировка ведет к образованию изоксима, образующегося по схеме так называемой бекмановской перегруппировки 2-го рода, примером которой может служить оксим бензоина



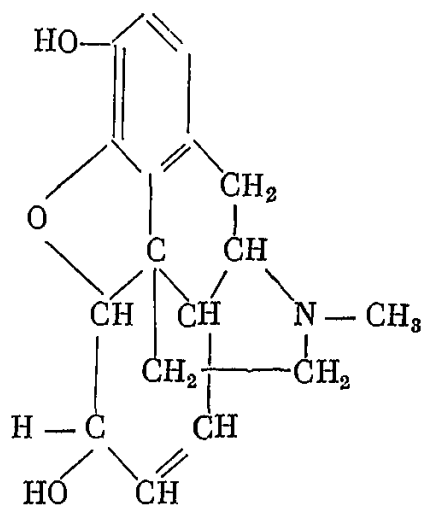
Применяя эту схему к двум написанным выше формулам дигидрокодеинона, мы видим, что по первой образующийся изоксим должен быть альдегидом, а по второй — кетоном



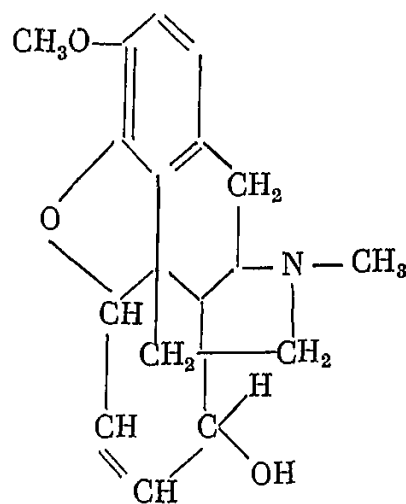
Путем ряда дальнейших, довольно сложных преобразований этого изоксима Шепфу удалось доказать, что он, несомненно, имеет характер альдегида, что и является окончательным экспериментальным доказательством того, что боковая цепь стоит в положении 13.

Робинсоновская формула (I) может, таким образом, считаться доказанной.

Строение изомеров кодеина, а именно псевдо- и аллопсевдокодеина, выражается формулой (II):

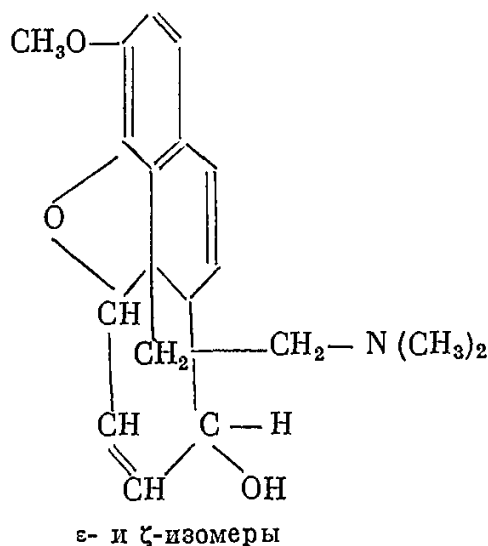
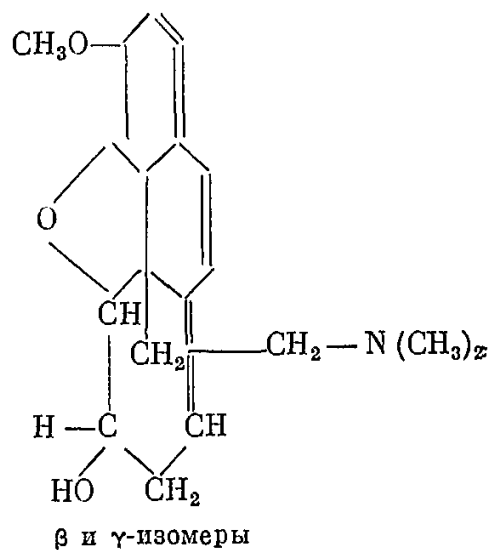
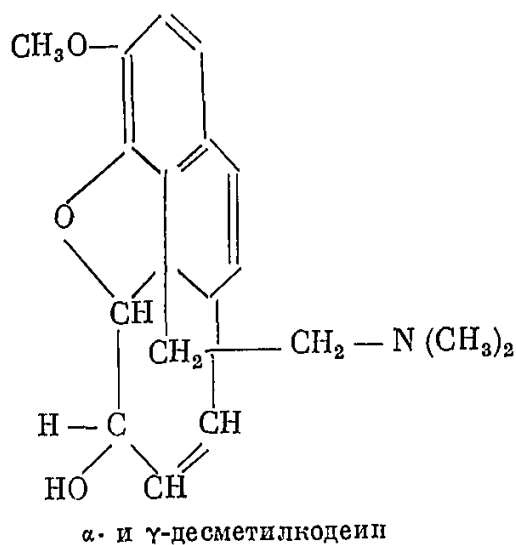


(I)



(II)

Строение же изомерных дес-оснований соответствует следующим формулам:



Формулы этих изомеров объясняют разницу в их поведении по отношению к щелочам.

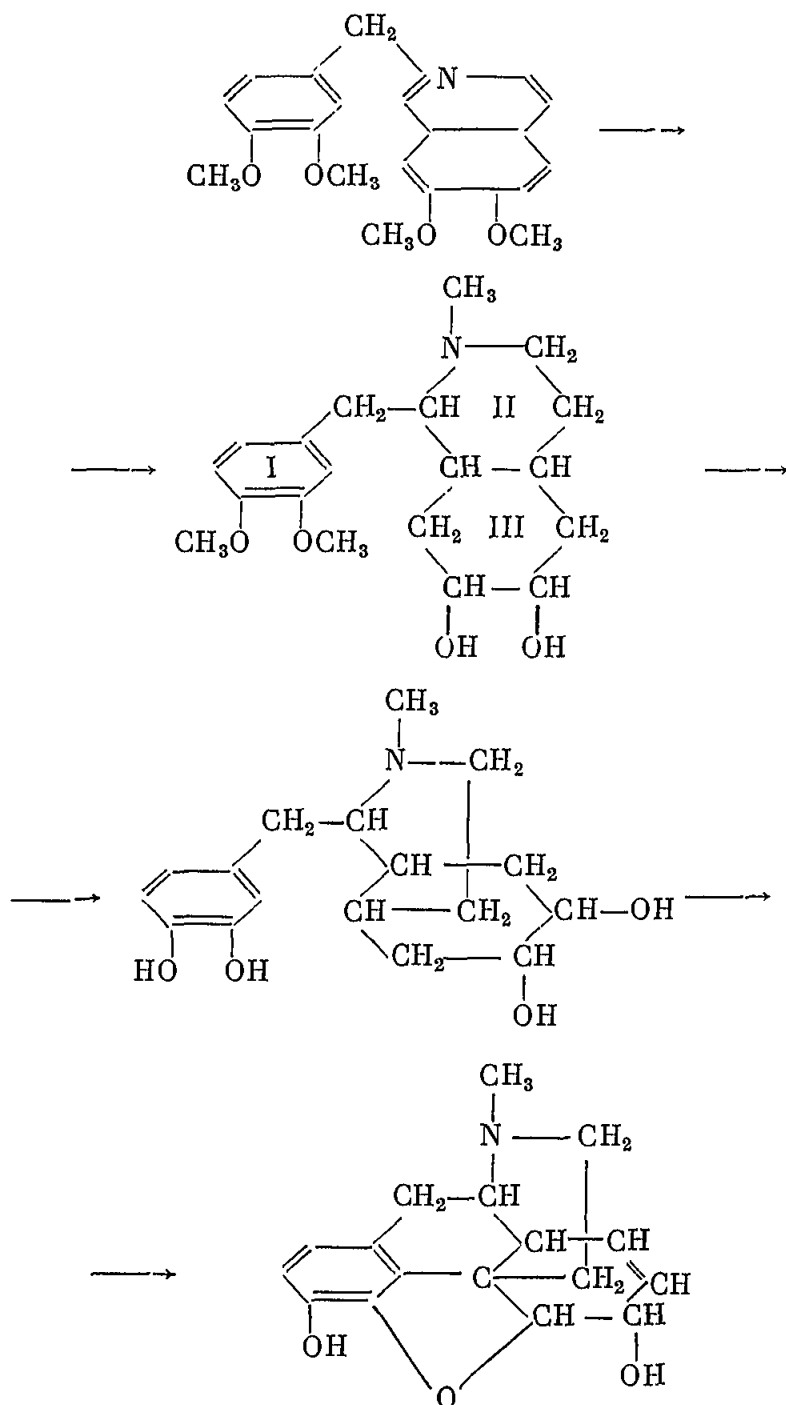
У α - и γ -изомеров двойная связь находится в положении 7—8 и, как видно по формуле, легко может переместиться в соседнее положение 8—14, не вызывая этим никаких иных видоизменений в структуре.

К тому же в положении 8—14 эта двойная связь становится в сопряженное положение по отношению к двойной связи 9—10 второго кольца, а из других отделов химии известно, что двойные связи имеют вообще тенденцию перемещаться так, чтобы образовалась сопряженная система, являющаяся, очевидно, более уравновешенной.

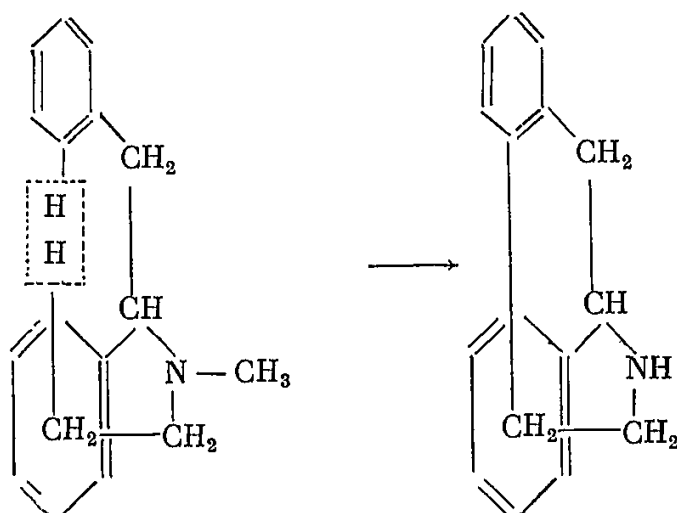
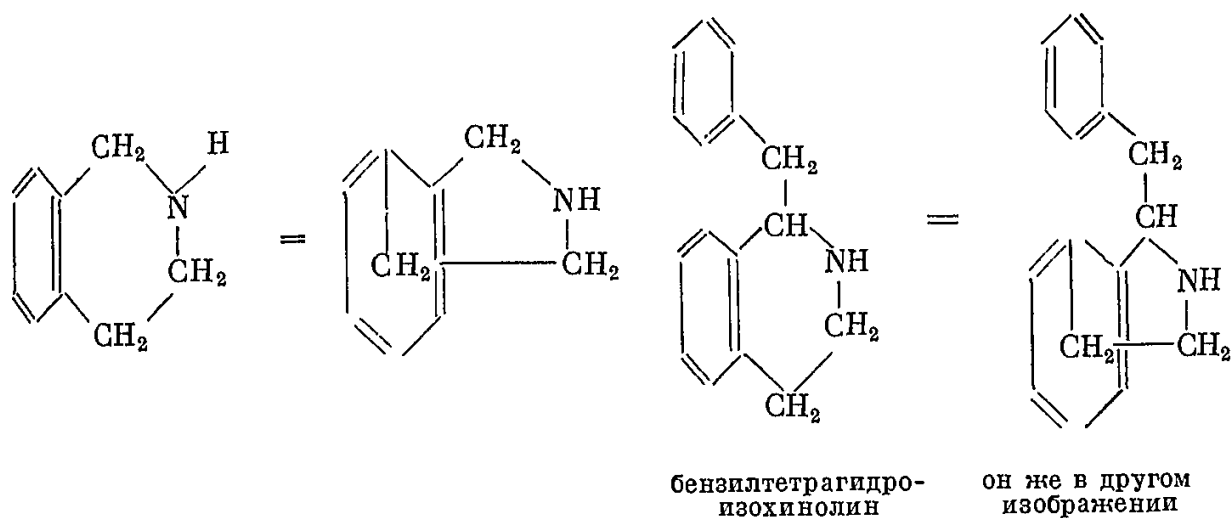
Что касается изомеров ϵ - и ζ -десметилкодеина, то в этом случае двойная связь, стоящая в положении 6—7, не может столь же легко переместиться. Если бы она передвинулась в положение 6—5, то она примыкала бы к узловой точке двух колец, а такие системы, вообще говоря, не образуются. Если же двойная связь перейдет в положение 7—8, то она встанет по соседству с гидроксильной группой, что должно вызвать переход последней в кетоформу. Кроме того, эта двойная связь никак не может стать в сопряженное положение к связи 9—10, и этот фактор, который, повидимому, и является движущим моментом при изомеризации α в β и γ в δ , в этом случае отсутствует.

Важное преимущество новой формулы заключается в том, что по ней морфин теряет обособленное положение и снова включается в систему изохинолиновых алкалоидов. В самом деле, азотсодержащее кольцо по этой формуле является не семичленным, как в кнорровской формуле, а шестичленным.

Весьма легко можно изобразить переход от типичного бензилизохинолинового алкалоида — папаверина — к морфину. Для этого достаточно представить себе, что папаверин частично деметилируется и гидрируется в изохинолиновом кольце. Если далее представить себе, что кольцо III повернуто на 180° , то мы получим структуру, от которой легко перейти к морфинной формуле путем удаления четырех атомов водорода



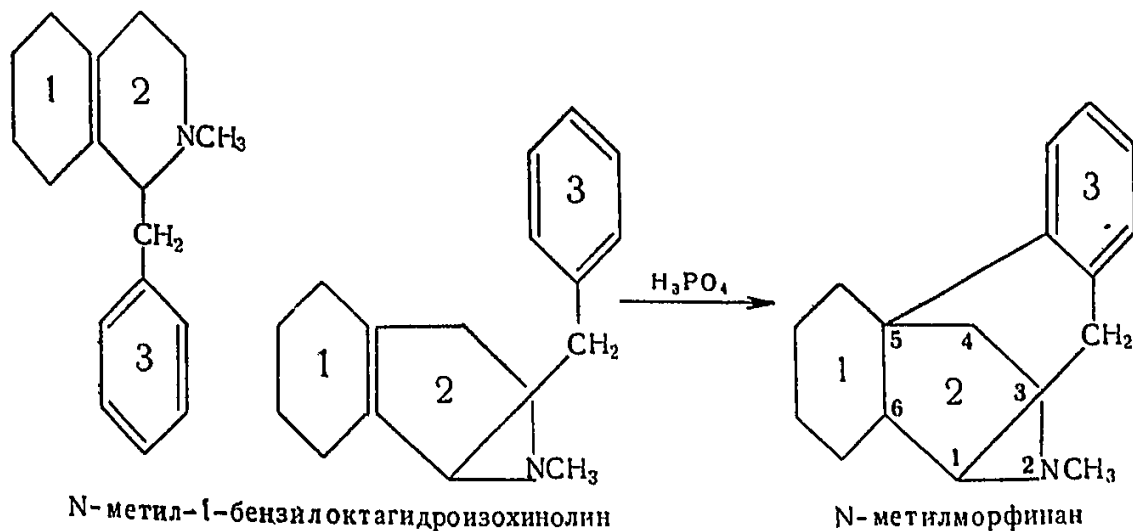
Связь робинсоновской формулы с бензилтетрагидроизохинолином выступает особенно ясно, если написать формулы тетрагидроизохинолина и бензилтетрагидроизохинолина не в обычной форме, а следующим образом:



Первая форма легко переходит во вторую путем отщепления двух атомов водорода и замыкания кольца.

Весьма вероятно, что такие превращения являются не только переходами на бумаге, но происходят и в растении.

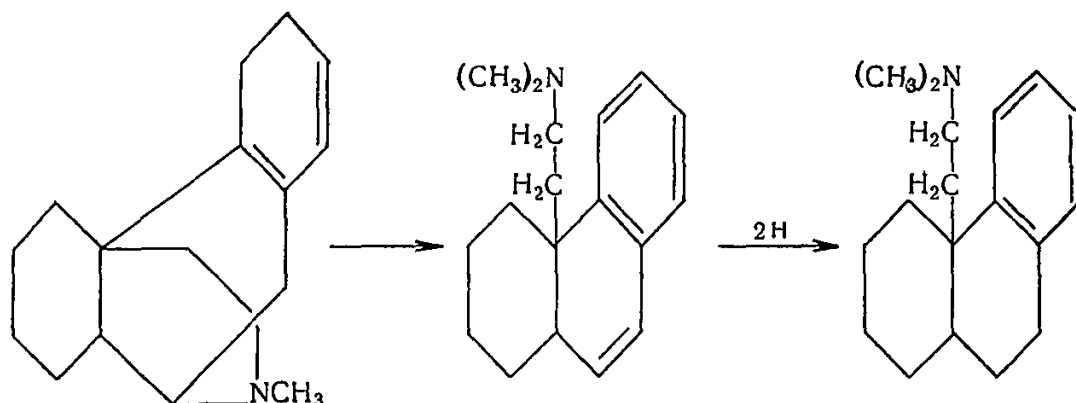
Действительно, в настоящее время осуществлен такой переход от N-метил-1-бензилоктагидроизохинолина к скелету морфина, названного N-метилморфина



N-Метилморфинан $C_{17}H_{21}N$ — кристаллическое основание, темп. пл. 62° . Строение его было доказано путем гофманского распада.

Полученный дес-N-метилморфинан при гидрировании превращался

в вещество, идентичное с синтетически полученным 13-(β -диэтиламино-этил)-октагидрофенантроном



N-Метилморфинан превращается в 3-окси-N-метилморфинан обычным путем, через нитро-, amino- и диазосоединение.

3-Окси-N-метилморфинан (дроморан) — заменитель морфина.

2. ТЕБАИН $C_{19}H_{21}O_3N$

Т е б а и н был открыт в опиум Пельтье и Тибумери в 1835 г. Сначала считали его за изомер морфина и дали ему название «параморфина». Правильный состав тебаина $C_{19}H_{21}O_3N$ был установлен Андерсоном в 1852 г. Кроме опиума, в котором содержание тебаина колеблется между 0,2 и 1,0 %, тебаин был найден Гадамером и Клее (1914) в маке восточном — *Papaver orientale* L., В. В. Киселевым и Р. А. Коноваловой (1941) в маке прицветниковом — *P. bracteatum* Lindl.

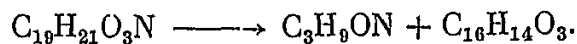
Физические свойства

Тебаин кристаллизуется из спирта в блестящих листочках или в прямоугольных табличках, темп. пл. 193° , $[\alpha]_D = -218^\circ$ (в спиртовых растворах). Удельное вращение мало зависит от концентрации, но сильно уменьшается с повышением температуры. Хлоргидрат его имеет $[\alpha]_D = -163^\circ$ (H_2O). Растворим в спирте, эфире, бензоле, хлороформе, почти нерастворим в воде, аммиаке и едких щелочах.

Химические свойства и строение

Тебаин — сильное однокислотное основание, содержащее $>NCH_3$ -группу. Два атома кислорода находятся в нем в виде метоксильных групп, а третий имеет индифферентный характер. Строение тебаина изучалось Розером, Фрейндом и многими другими авторами. Ввиду того, что его химизм очень близок к химизму морфина и кодеина, оба ряда работ часто шли параллельно и взаимно дополняли друг друга.

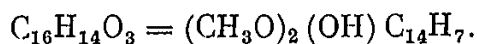
При нагревании с уксусным ангидридом тебаин распадается на безазотистое вещество $C_{16}H_{14}O_3$, названное т е б а о л о м, и азотсодержащий остаток C_3H_9ON



Азотсодержащее вещество C_3H_9ON оказалось N-монометиламиноэтанолом $CH_3NHCH_2CH_2OH$ ¹.

¹ Тебаол и метиламиноэтанол получают при этом, конечно, в виде ацетильных производных $(CH_3NCOCH_3)CH_2CH_2O-CO-CH_3$ и $(CH_3O)_2-(OCOCH_3)C_{14}H_6$.

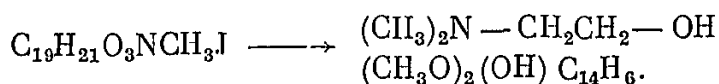
Т е б а о л содержит две метоксильные группы и является, кроме того, фенолом



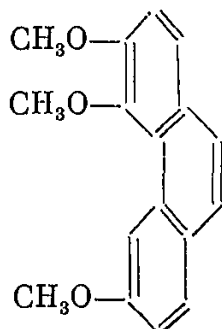
Таким образом, распад тебаина изображается схемой



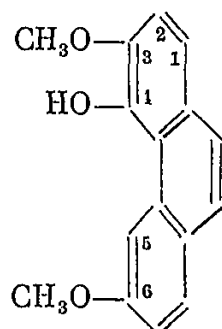
Совершенно аналогичный распад происходит и при нагревании подметиталата тебаина с уксусным ангидридом



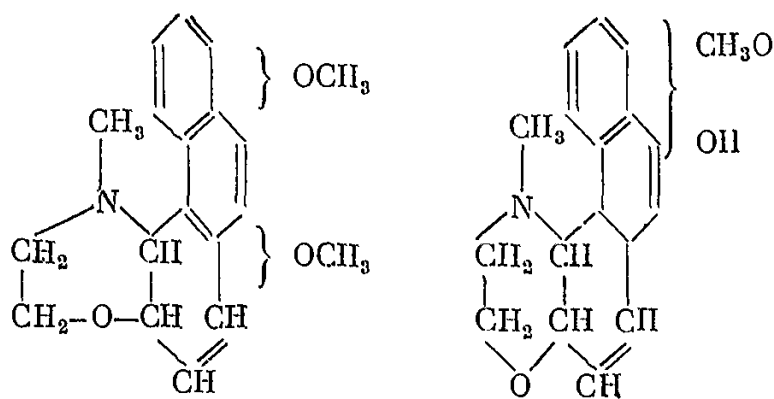
Строение тебаола. При перегонке тебаола с цинковой пылью получается фенантрен; поэтому его можно рассматривать как диметоксиокифенантрен. При метилировании фенольного гидроксила был получен триметоксифенантрен $(CH_3O)_3C_{14}H_7$, идентичный с 3,4,6-триметоксипроизводным, полученным синтетическим путем



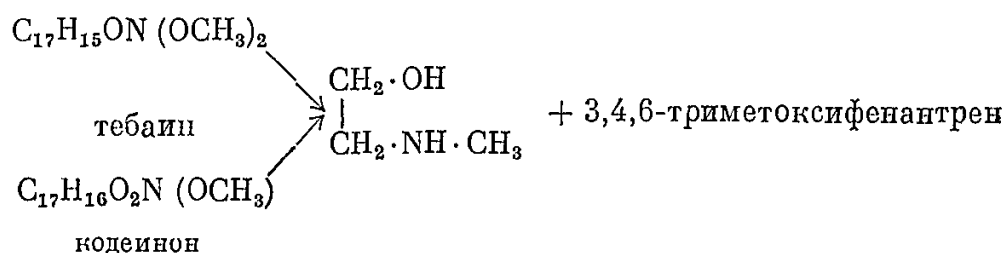
Что касается положения гидроксильной группы, то оно было доказано путем синтеза. Оказалось, что эта группа стоит в положении 4



Таким образом, мы имеем в тебаоле то же самое расположение кислородных групп, как в кодеине. По этой причине, а также ввиду сходства обоих алкалоидов, для тебаина была (впервые в 1897 г.) предложена формула, соответствующая принятой в то время оксазиновой формуле морфина



Близкая связь между тебаином и кодеином проявляется и в поведении кетона, соответствующего второму алкалоиду, а именно кодеинона. Этот последний при нагревании с уксусным ангидридом распадается с той же легкостью, как и тебаин, на N-метиламиноэтанол и метоксидиоксифенантрен, дающий при метилировании тот же самый 3,4,6-триметоксифенантрен, как и тебаин:

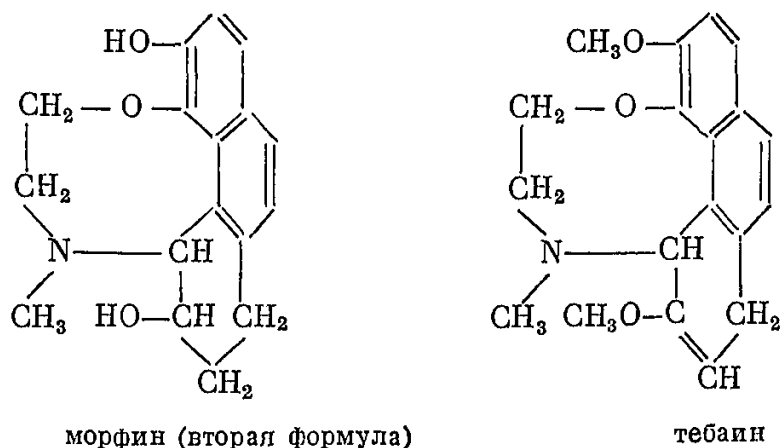


Далее оказалось, что при нагревании тебаина с кислотами происходит образование кодеинона. Наконец, кодеинопн дает при нагревании с HCl те же самые продукты превращения — тебенин и морфотебаин — как и тебаин.

Все эти данные приводят к выводу, что тебаин является метиловым эфиром энольной формы кодеинона и что связь между ними выражается схемой



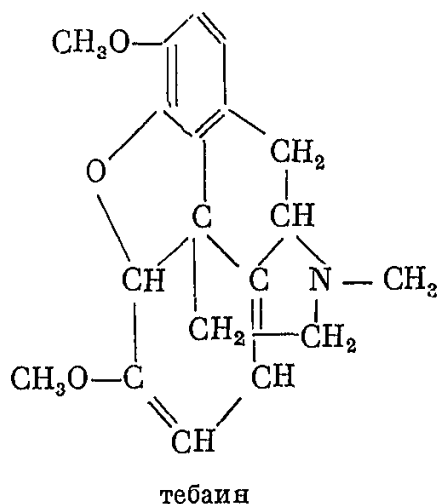
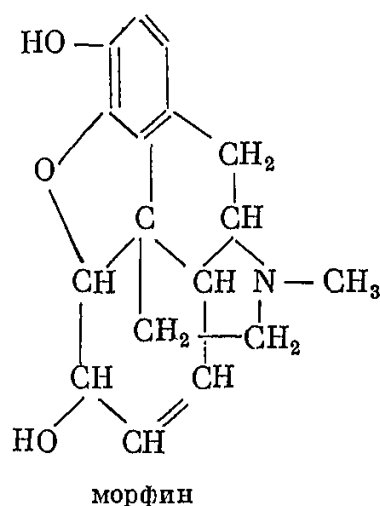
Сообразно с этим была выдвинута вторая формула тебаина, аналогичная второй морфинной формуле



Таким образом, тебаин отличается от морфина тем, что обе гидроксильные группы последнего (фенольная и спиртовая) метилированы, кроме того, в частично гидрированное кольцо введена еще вторая двойная связь. В то время как морфин и кодеин являются тетрагидрированными производными, тебаин — дигидрированное производное фенантрена. Это объясняет, почему морфольный распад происходит гораздо легче в случае тебаина: для перехода в чисто ароматическое состояние в этом случае достаточно отщепления двух водородов (или групп) и создания одной двойной связи, тогда как в случае морфина необходимо создать две двойные связи и для этого отщепить четыре атома водорода (или четыре одновалентные группы).

Сообразно с этим тебаин при нагревании с уксусным ангидридом сам претерпевает морфольный распад, тогда как в случае кодеина нужно для этого перейти или к дес-*N*-метилкодеину (новая двойная связь в результате разрыва кольца), или же к кодеинону (отщепление двух атомов водорода при окислении).

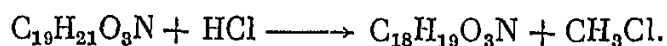
Ввиду существования столь близкой связи между строением тебаина и кодеина менявшиеся воззрения на строение последнего переносились и на строение тебаина. В настоящее время, когда формула Робинсона—Шепфа может считаться установленной, мы принимаем и для тебаина аналогичное строение



Продукты превращения тебаина, получаемые при действии кислот. Выше уже указывалось, что тебаин очень чувствителен к действию кислот. При этом в зависимости от условий реакции получают различные продукты: при непродолжительном нагревании получается вещество $C_{18}H_{19}O_3N$, названное *тебенином*, тогда как при действии горячей крепкой HCl получается изомерное с ним вещество состава $C_{18}H_{19}O_3N$, названное *морфотебаином*.

Оба они, как мы увидим, являются продуктами глубокой перегруппировки тебаинной структуры и образуются в результате целого комплекса последовательных реакций, механизм которых только сравнительно недавно несколько выяснился в результате исследований Шепфа.

Тебенин имеет состав $C_{18}H_{19}O_3N$, т. е. образуется из тебаина с отщеплением одной метоксильной группы



Тебенин является вторичным основанием и содержит одну метоксильную и две фенольные гидроксильные группы.

При метилировании тебенина получается иодметилат *N*-метилтебенина, который при действии щелочей распадается на $N(CH_3)_3$ и тебенол $C_{17}H_{14}O_3$.

Если нагревать тебаин не с водной, а с метилалкогольной HCl , то вместо тебенина образуется *меттебенин* $C_{19}H_{21}O_3N$, имеющий две метоксильные группы и являющийся изомером тебаина.

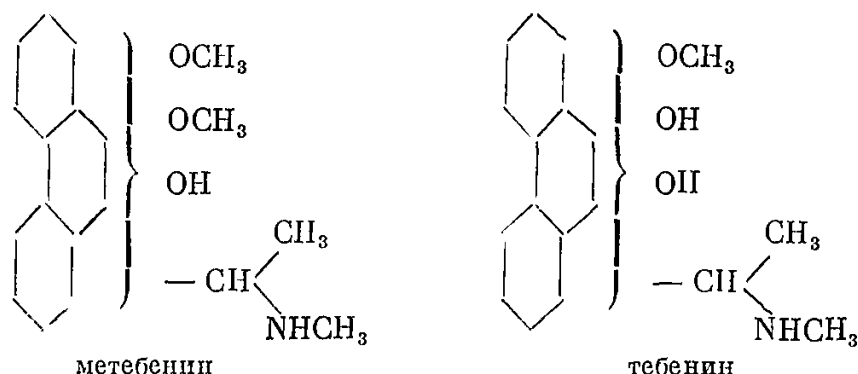
При гофманском распаде его иодметилата получают метебенол и $N(CH_3)_3$.

При полном метилировании тебенина был получен иодметилат, имеющий три метоксильные группы $(CH_3O)_3C_{16}H_{10}N(CH_3)_3I$, который при гофманском распаде дал $N(CH_3)_3$ и ненасыщенное винильное производное триметоксифенантрена, при окислении которого была получена соответствующая кислота. Эти факты ясно показывают, что боковая цепь, в

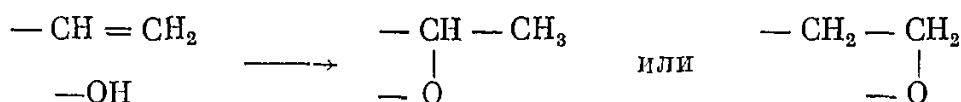
которой стоит азот, является открытой цепью $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CH}_3$

или $\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH} - \text{NH} - \text{CH}_3 \end{array}$.

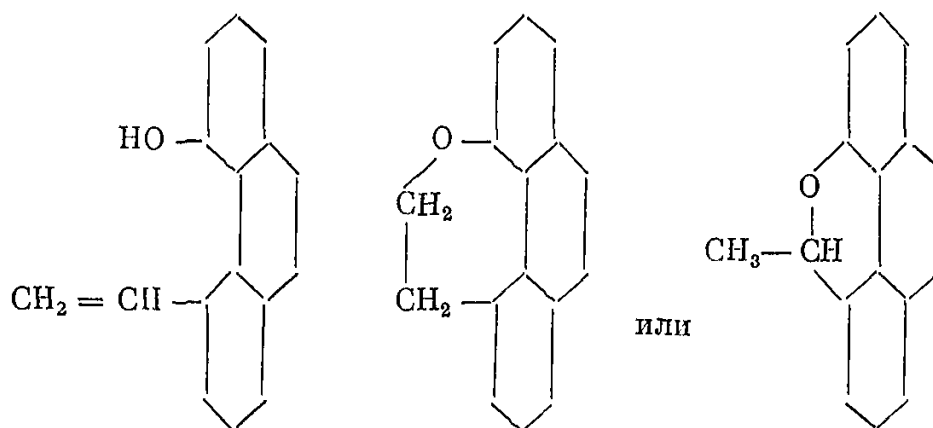
Формулы метебенина и тебенина могут быть развернуты следующим образом:



Для того чтобы объяснить тот факт, что метебенол, образующийся при гофманском распаде метебенина, имеет насыщенный характер и лишен фенольных свойств, допускается, что винильное производное, образующееся при гофманском распаде, тотчас же циклизуется путем присоединения элементов фенольной группы (OH) к двойной связи



Из стереохимических соображений ясно, что эти группы должны стоять близко одна к другой, например, в положениях 4 и 5



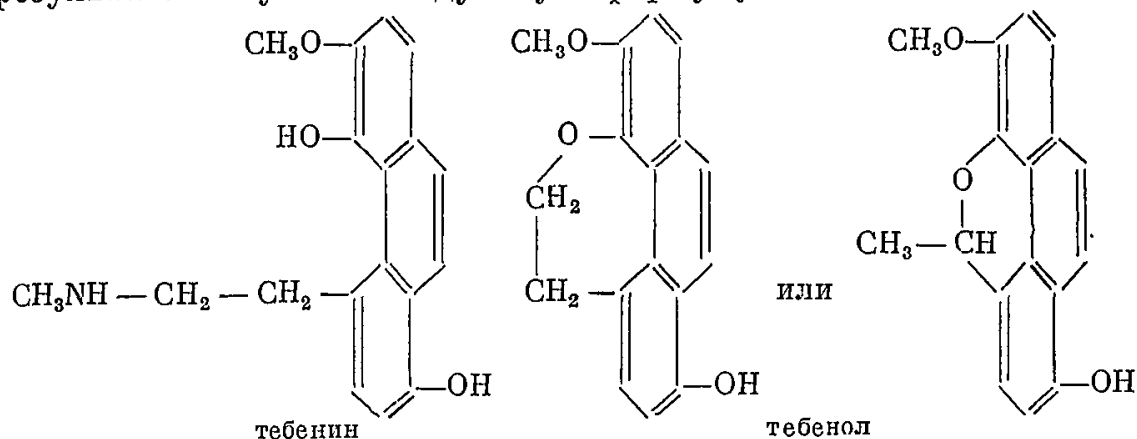
Что касается расположения гидроксильных групп, то оно было выяснено изучением триметоксифенантренкарбоновой кислоты, полученной при окислении винильного производного, образующегося при гофманском распаде метебенина. Эта кислота теряет при нагревании CO_2 и дает триметоксифенантрен, идентичный с хорошо известным 3,4,8-изомером.

Этим и устанавливается положение замещающих групп в феноантреновом кольце.

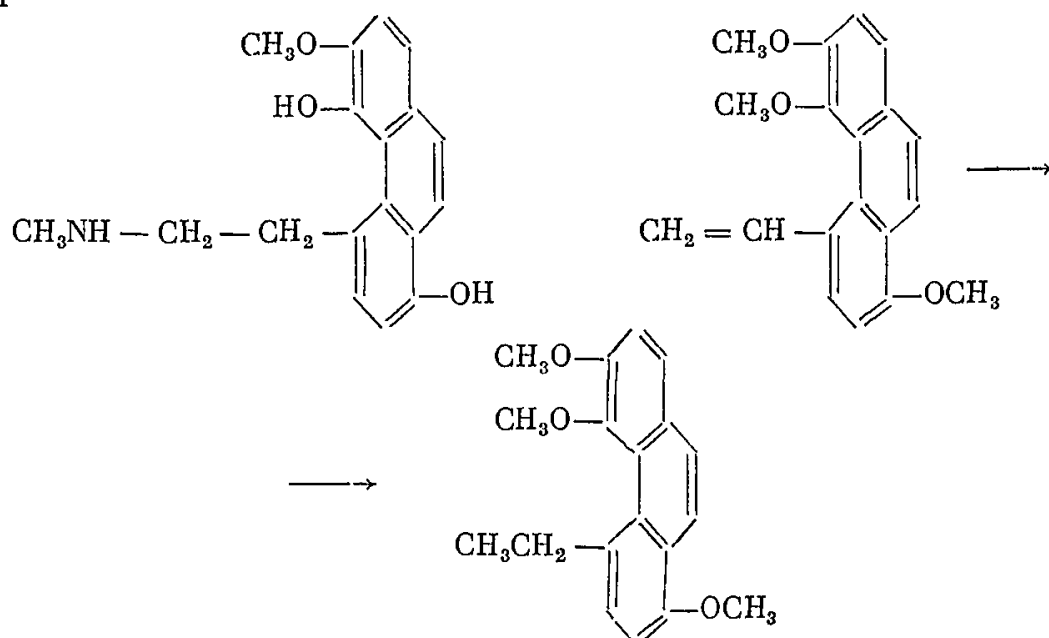
При проведении аналогичного распада с тебенином (в котором одна гидроксильная группа этилирована) образовался 3,4-метокси-8-этокси-фенантрен, полученный также синтетически. Это показывает, что гидроксильная группа в тебенине стоит в положении 8.

Легкость, с которой происходит образование тебенола, показывает, что вторая гидроксильная группа стоит пространственно близко к группе $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH} - \text{CH}_3$.

В результате получаем следующую формулу тебенина и тебенола:



Окончательное доказательство положения боковой цепи было сделано путем гидрирования винильного производного, получаемого при гофманском распаде метебенина, в соответствующее этильное производное, оказавшееся идентичным с синтетическим 3,4,8-триметокси-5-этилфенантроном



Таким образом, при образовании тебенина в молекуле тебаина произошли следующие изменения:

- 1) эфирный мостик раскрылся в фенольную гидроксильную группу;
- 2) азотсодержащее кольцо раскрылось, и его цепь перешла из положения 13 в положение 5;
- 3) метоксильная группа омылилась, и образовавшийся спиртовый гидроксил перешел из положения 6 в положение 8;
- 4) гидрированное кольцо полностью ароматизировалось.

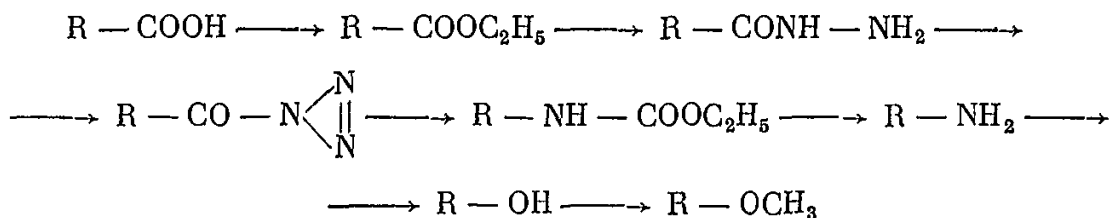
Строение морфотебаина. Морфотебаин $C_{18}H_{19}O_3N$ — изомер тебенина, получается при действии горячей, крепкой (38%-ной) HCl на тебаин, т. е. в условиях, мало отличающихся от условий образования тебенина. Однако строение этих двух оснований сильно различается уже тем, что морфотебаин, в отличие от тебенина, является третичным основанием. Он содержит две фенольные гидроксильные группы и одну метоксильную.

По своим свойствам морфотебаин очень похож на анормфин и прочие вещества этого типа. Так, например, при действии C_6H_5COCl и $ClCOOC_2H_5$ он дает трибензоильное (и трикарбэтоксильное) производное.

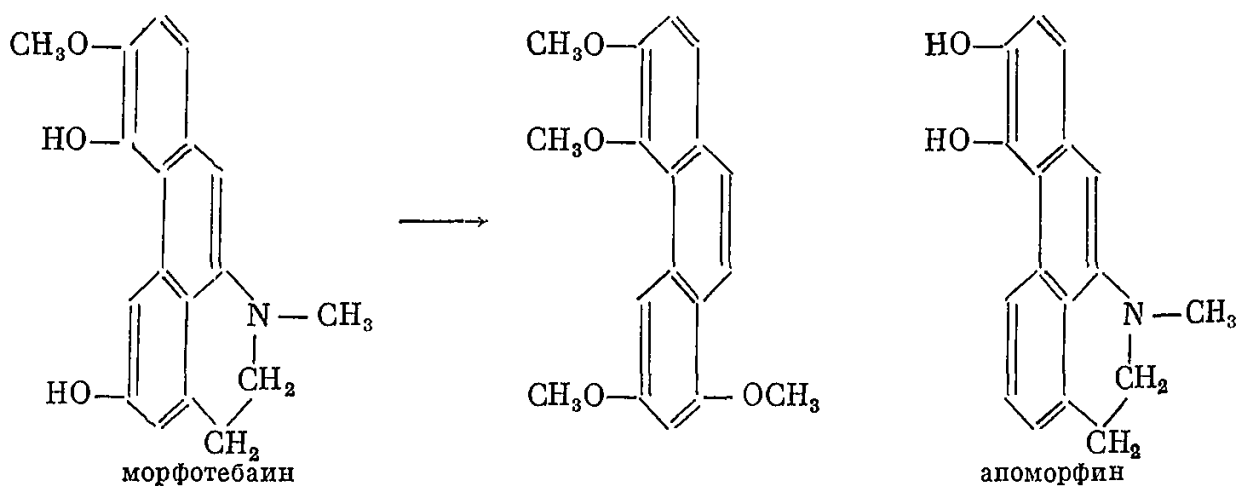
При действии CH_3J и CH_3ONa на морфотебаин происходит сразу цепь реакций. Обе гидроксильные группы метилируются, азот присоединяет CH_3J , тотчас же происходят гофманский распад и новое метилирование

образовавшегося дес-основания, так что в результате получается подметилат дес-N-метил-О,О-диметилморфотебаина.

При действии щелочей на этот последний происходит отщепление $N(CH_3)_3$ и образование ненасыщенного винильного производного триметоксифенантрена. При окислении этого вещества получилась соответствующая карбоновая кислота, в которой группа $COOH$ была замещена, по способу Курциуса, на группу CH_3O

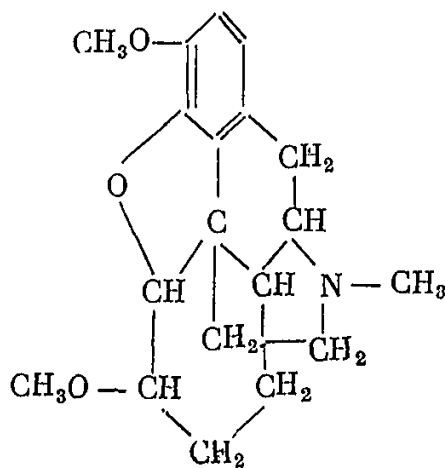


Полученное таким образом вещество оказалось идентичным с синтетическим 3,4,6,8-тетраметоксифенантrenom, что и устанавливает положение боковых групп в морфотебаине



Тебаинон и метатебаинон. В заключение нам необходимо познакомиться с некоторыми производными, получающимися при полном и частичном восстановлении тебаина. Эти вещества представляют большой теоретический интерес, а некоторые из них не лишены и практического значения, так как обладают ценными фармакологическими свойствами, не присущими самому тебаину.

Отметим сначала, что продукты восстановления тебаина могут быть подразделены на две группы: такие, в которых кислородный мостик сохранился, и такие, в которых он путем присоединения двух водородов разомкнулся и перешел в фенольную гидроксильную группу. Конечным продуктом восстановления тебаина, к которому можно прийти различными путями, является тетрагидртебаин.

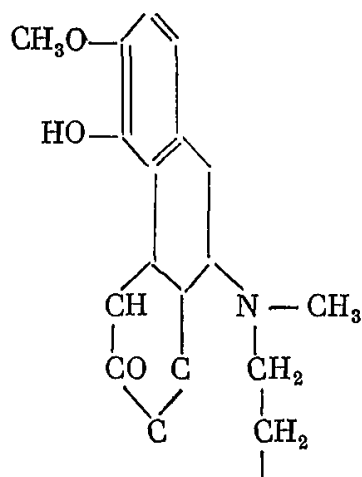


Тебаин растворяется в крепкой HCl на холоду, давая темный оранжево-желтый раствор, из которого нельзя уже обратно получить исходного тебаина.

Если восстанавливать этот раствор, то из него можно выделить вещество состава $C_{18}H_{21}O_3N$, названное метатебаином в отличие от настоящего тебаина, о котором мы будем говорить дальше¹.

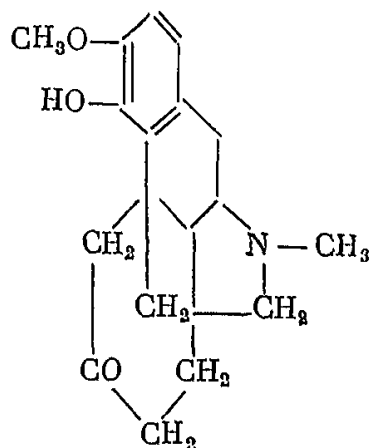
Метатебаин дает при метилировании подметилат, который распадается по Гофману с образованием дес-N-метил-О-метил-метатебаина. Последний при нагревании с $(CH_3CO)_2O$ претерпевает морфольный распад и дает 3,4-диметоксифенантрен (метилморфол). Таким образом, метоксильная и гидроксильная группы метатебаина стоят в положениях 3 и 4. Кетогруппа должна стоять в положении 6, так как в тех условиях, при которых образуется метатебаин, обычно не происходит ее смещения.

Двойная связь должна стоять в сопряженном положении к карбонильной группе, так как метатебаин ведет себя, как α -ненасыщенный кетон (например, двойная связь может быть гидрирована с образованием насыщенного кетона). Таким образом, мы приходим к частично развернутой формуле



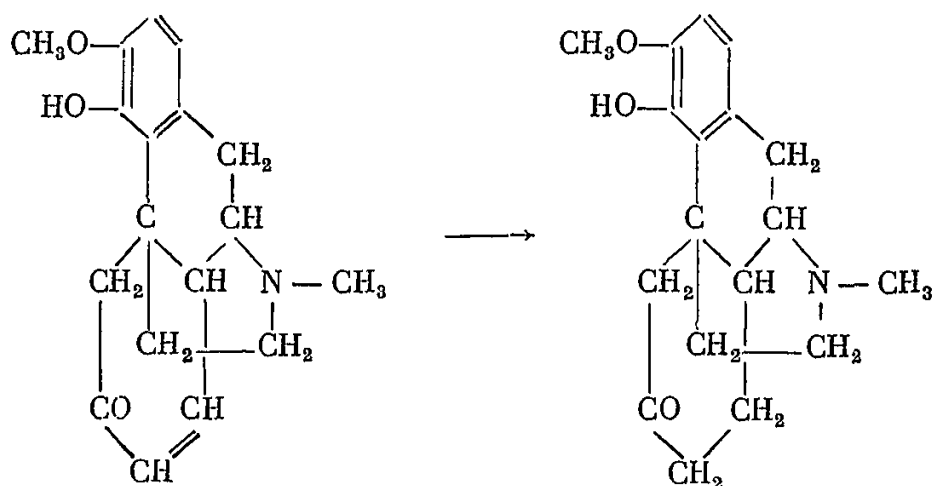
Следовательно, остаются невыясненными только место связи боковой цепи с фенантреновым кольцом и место двойной связи.

¹ Этот метатебаин был получен еще в 1905 г. Пшорром и долго принимался за фенолкетон, соответствующий тебаину, и назывался тебаином.



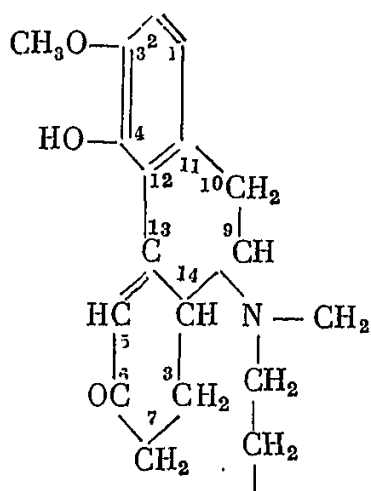
Только в 1927 г. Шепф показал, что это вещество имеет совершенно иное строение, и поэтому ввел для него новое название метатебаина.

Первая формула, которая на первый взгляд кажется наиболее вероятной, а именно:

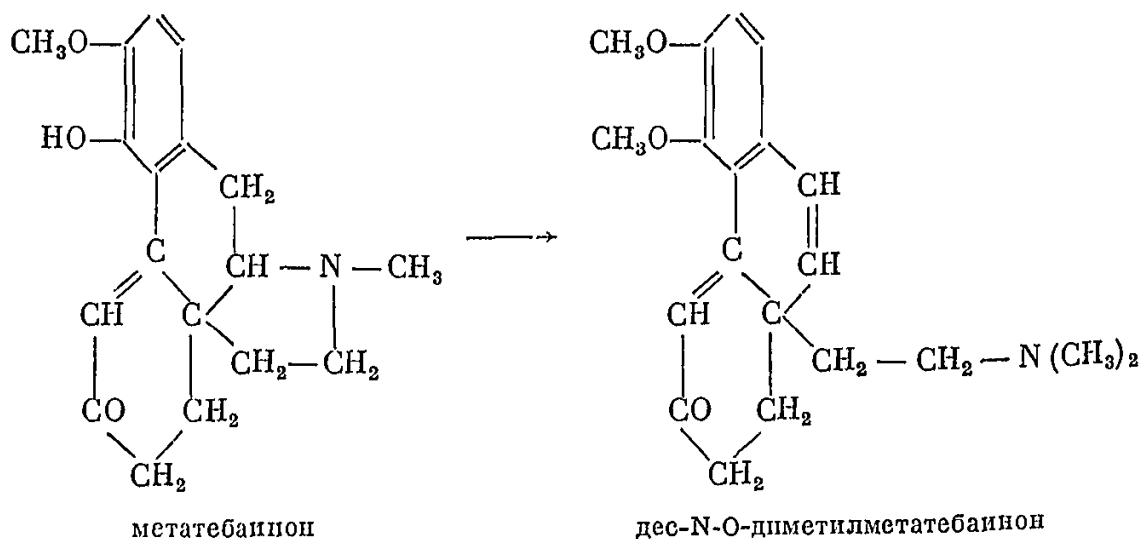


не выдерживает критики, так как продукт восстановления такого вещества должен был бы быть идентичным с дигидротебаином, получаемым при гидрировании тебаинона, тогда как на самом деле оба вещества отличны одно от другого.

Ряд соображений приводит к заключению, что двойная связь в метатебаиноне должна занимать место 5—13



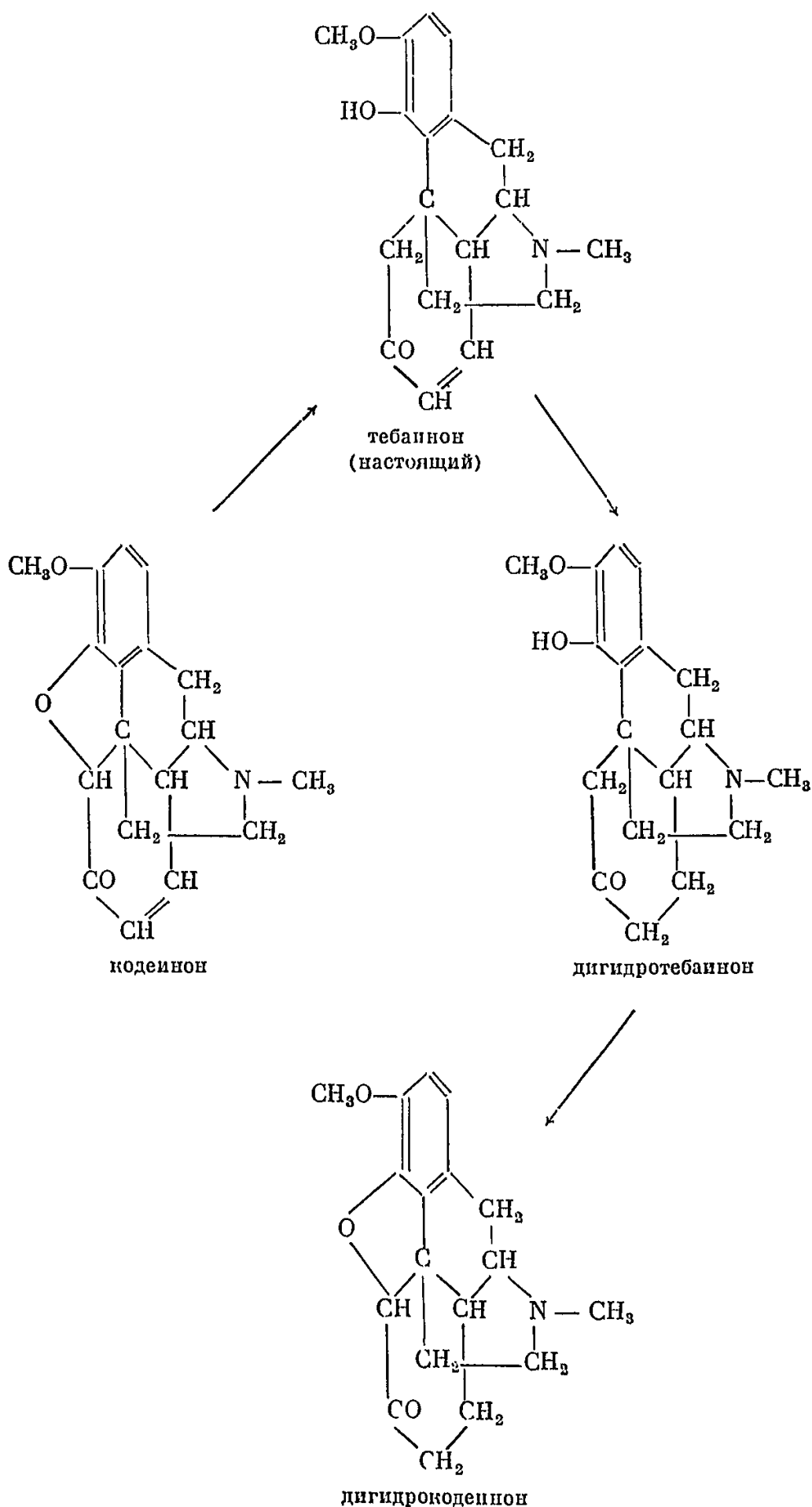
Если двойная связь занимает положение 5—13, то для боковой цепи не останется другого места, кроме 14, так как места 8 и 7 явно неприемлемы



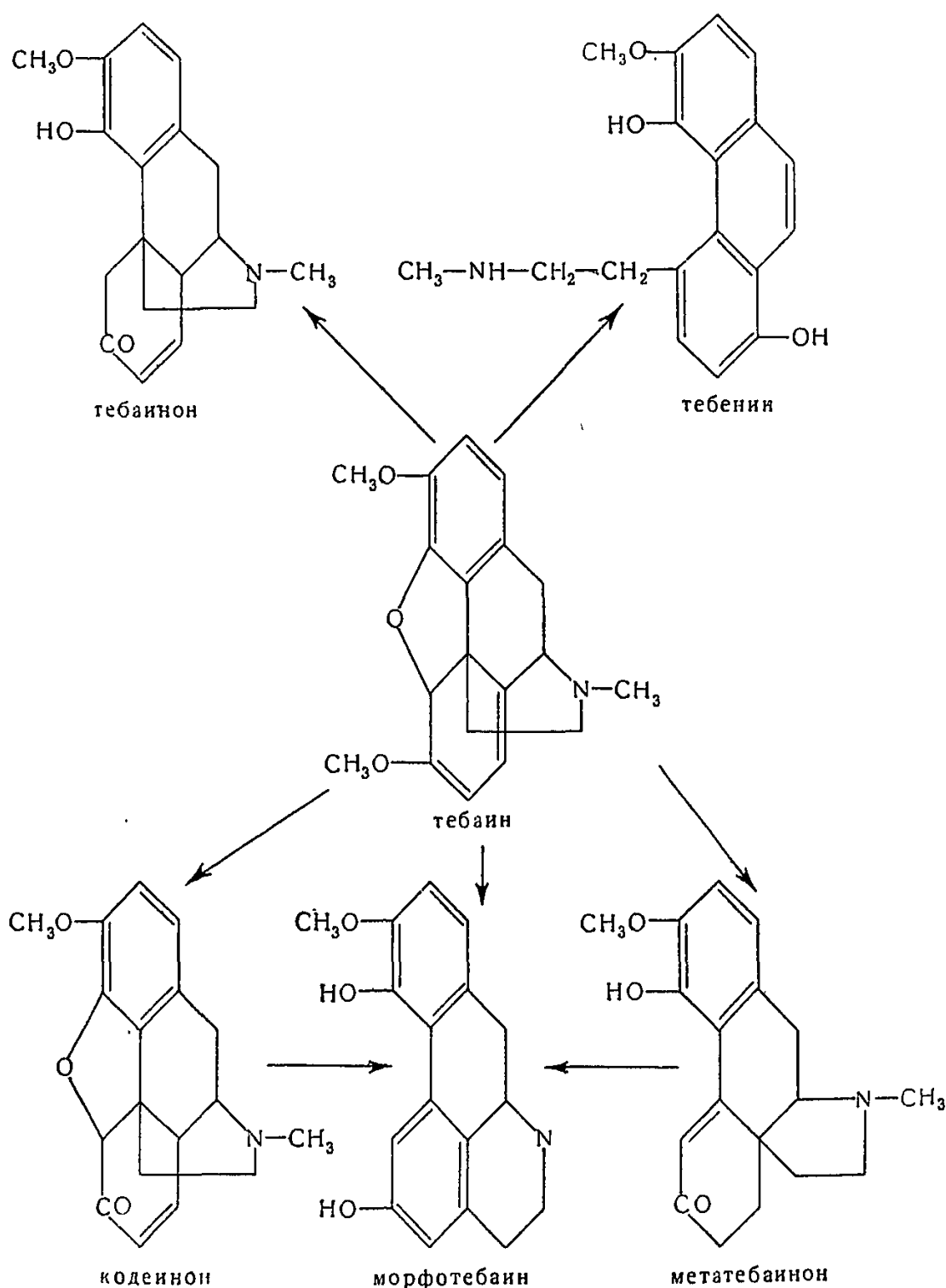
Допущение, что эта цепь занимает место 14, т. е. у четвертичного атома углерода, объясняет и легкость морфольного распада соответственного дес-основания.

Наряду с метатебаином при восстановлении желтого раствора тебаина в HCl образуется также (в количестве 12%) и настоящий тебаинон.

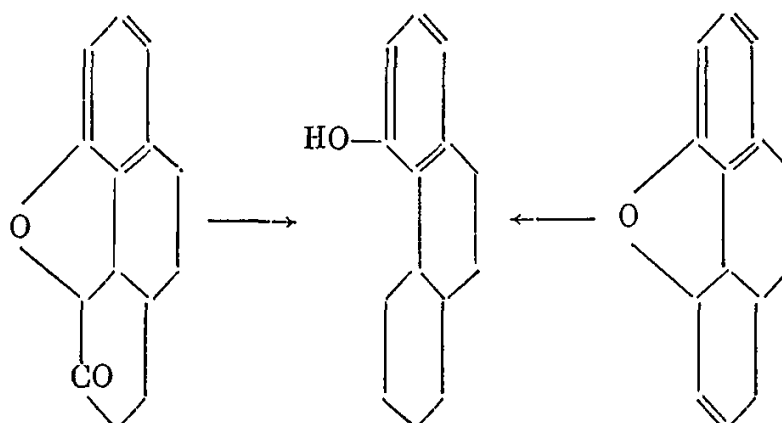
Строение этого вещества доказывается тем, что оно может быть получено также при действии SnCl_2 на кодеинон, и тем, что при гидрировании оно дает дигидротебаинон, который может быть переведен в дигидрокодеинон.



Кроме тебаинона и метакодеинона при действии HCl на тебаин образуется также около 7% кодеинона (путем омыления группы $\text{CH}_3\text{O}-$), так что при этой реакции происходят очень разнообразные превращения молекулы, частично сопровождаемые перегруппировками



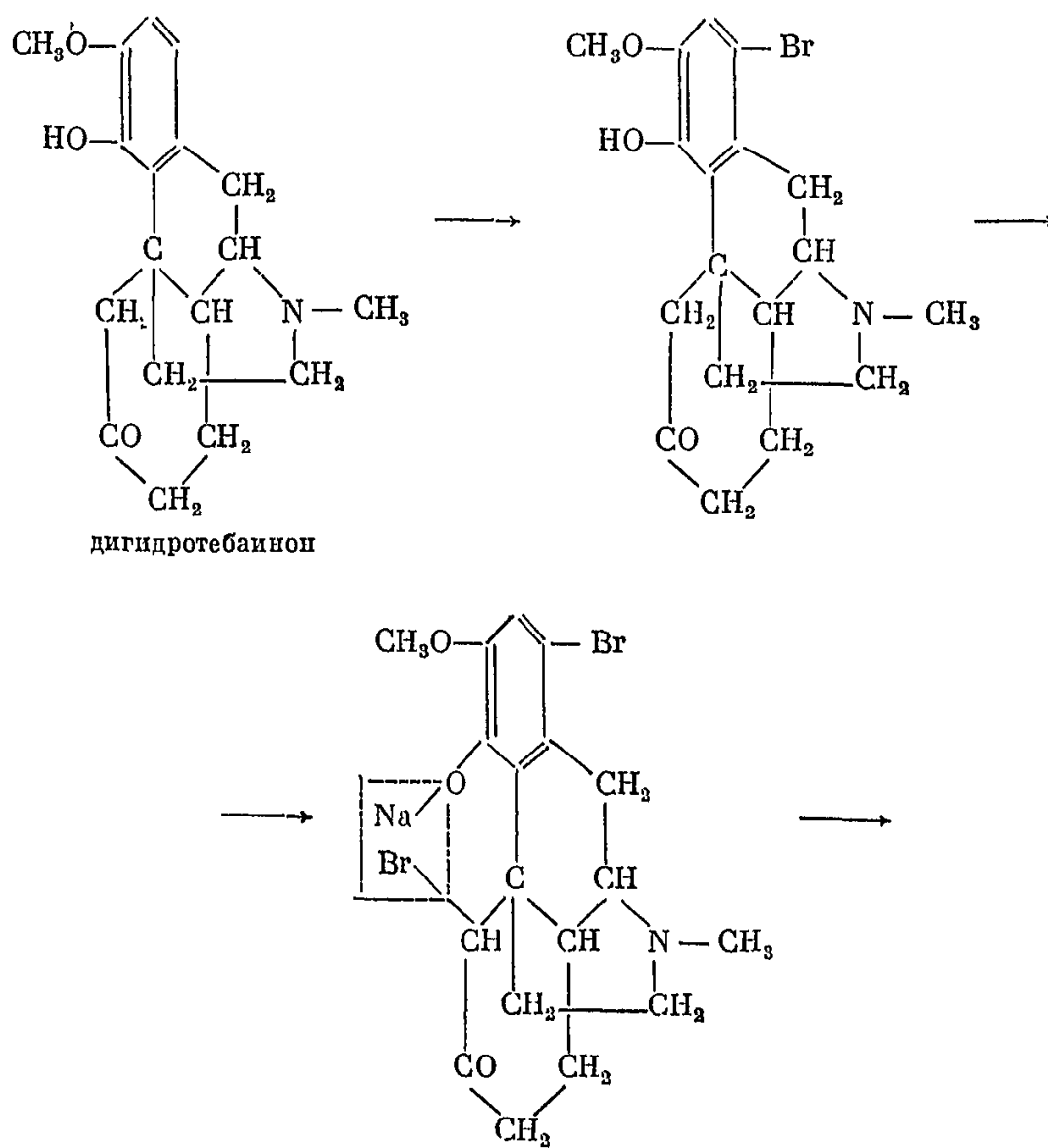
Обратные переходы от веществ с развернутым кислородным мостиком (типа тебаинона) к веществам типа кодеинона с закрытым кислородным циклом (частичные синтезы). Мы видели выше, что при восстановлении тебаина и его производных часто происходит разрыв кислородного мостика с образованием вместо него фенольной гидроксильной группы в положении 3.

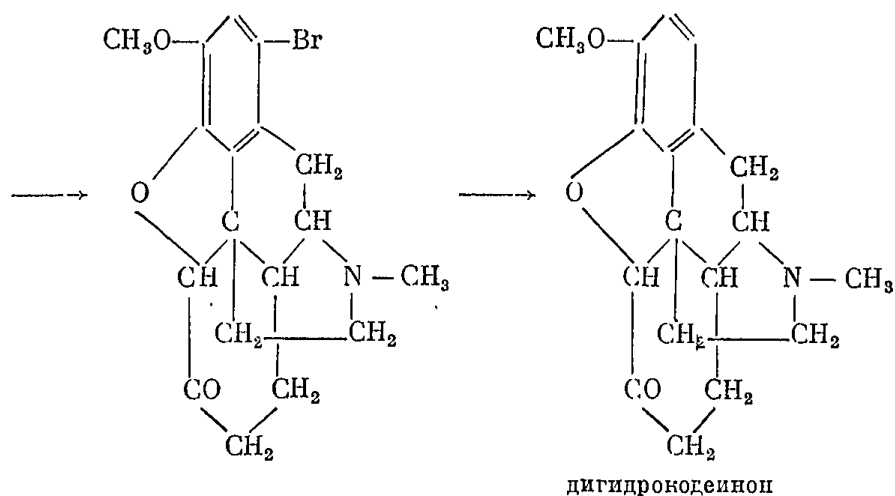


Эта реакция легко происходит, если в положении 6 имеется кето-группа или в положении 6—7 стоит двойная связь.

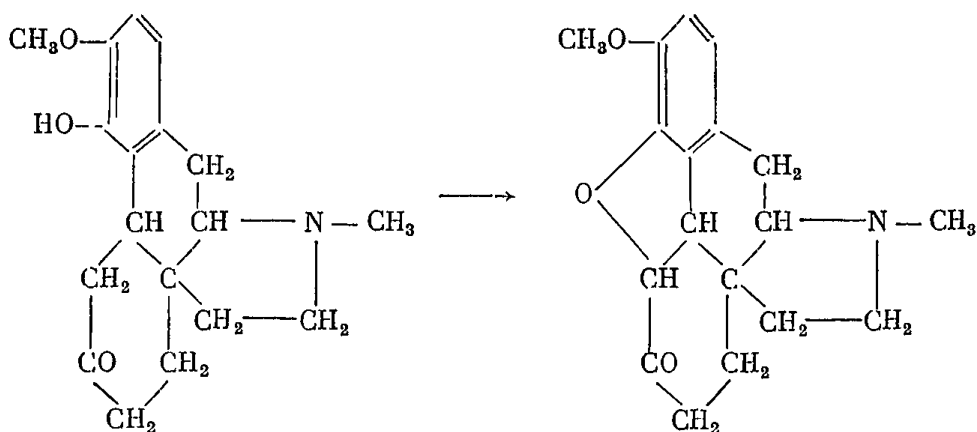
В некоторых случаях удается осуществить и обратную реакцию, т. е. замыкание кислородного цикла, исходя из фенольных оснований, имеющих одновременно карбонильную группу в положении 6.

Если bromировать дигидротейбаинон, то сначала образуется вещество, bromированное в положении 1. При дальнейшем bromировании второй brom присоединяется к углеродному атому 5. При обработке этого вещества щелочью происходит замыкание кислородного кольца с образованием 1-bромгидрокодеинона, который при каталитическом гидрировании легко обменивает brom на водород и дает дигидрокодеинон





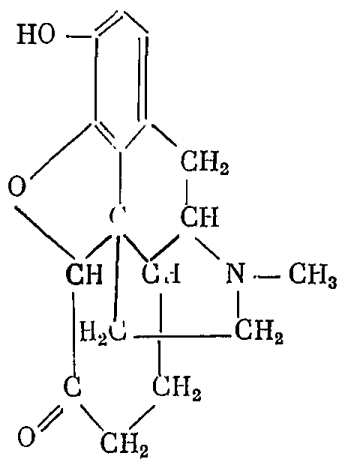
Дигидрометатебаинон таким точно путем может быть переведен в дигидрометакодеинон с закрытым кислородным мостиком



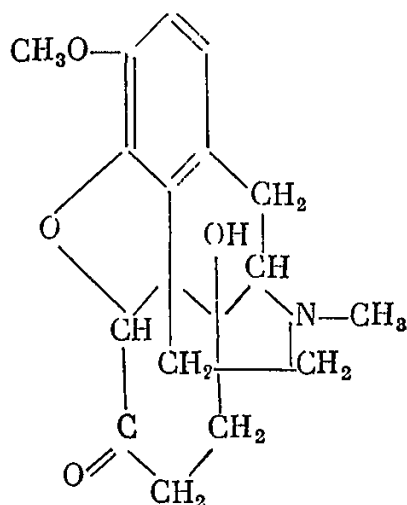
В последнее время синтезирован ряд производных морфина, нашедших применение в медицине: д и л а у д и д (дигидроморфинон), т е к о д и д - э у к о д а л (хлоргидрат дигидрокодеинона), N - м е т и л м о р ф и н а н, 3 - о к с и - N - м е т и л м о р ф и н а н и др.

Дигидроморфинон $C_{17}H_{19}O_3N$ получается при гидрировании морфина в присутствии большого количества платинового катализатора; плавится при 262—263°. Применяется в медицине в виде хлоргидрата (дилаудид).

Строение дигидроморфинона выражено формулой



Дигидрооксикодейнон $C_{18}H_{21}O_3N$ получается каталитическим восстановлением оксикодейнона, темп. пл. $218-220^\circ$. Применяется в медицине в виде хлоргидрата (текодид или эукодал). Строение его выражается следующей формулой:



3. ОРИПАВИН $C_{18}H_{19}O_3N$

Орипавин был открыт Р. А. Коноваловой, С. Ю. Юнусовым и А. П. Ореховым [1] в 1935 г. в восточном маке — *Papaver orientale* L. В. В. Киселев и Р. А. Коновалова [2, 3] выделили орипавин из *Papaver bracteatum* Lindl. и полностью установили его строение.

Физические свойства

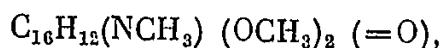
Орипавин хорошо кристаллизуется из спирта в бесцветных иглах, темп. пл. $201-202^\circ$, $[\alpha]_D = -232,4^\circ$ ($CHCl_3$). Легко растворим в хлороформе, спирте, ацетоне и щелочи, нерастворим в воде. Дает кристаллический хлоргидрат, темп. пл. $258-259^\circ$.

Химические свойства и строение

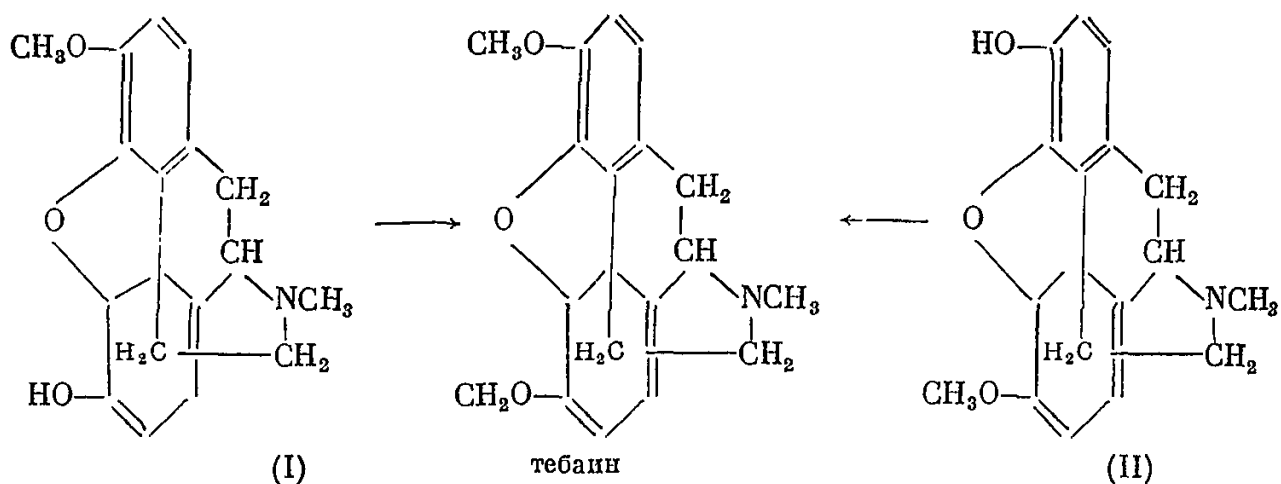
Орипавин — довольно сильное третичное основание, содержащее группу $>NCH_3$. Один из кислородных атомов орипавина находится в нем в виде метоксильной группы, второй, как показывает его растворимость в щелочах, — в виде фенольной гидроксильной группы, а третий имеет индифферентный характер. Формула орипавина может быть развернута в



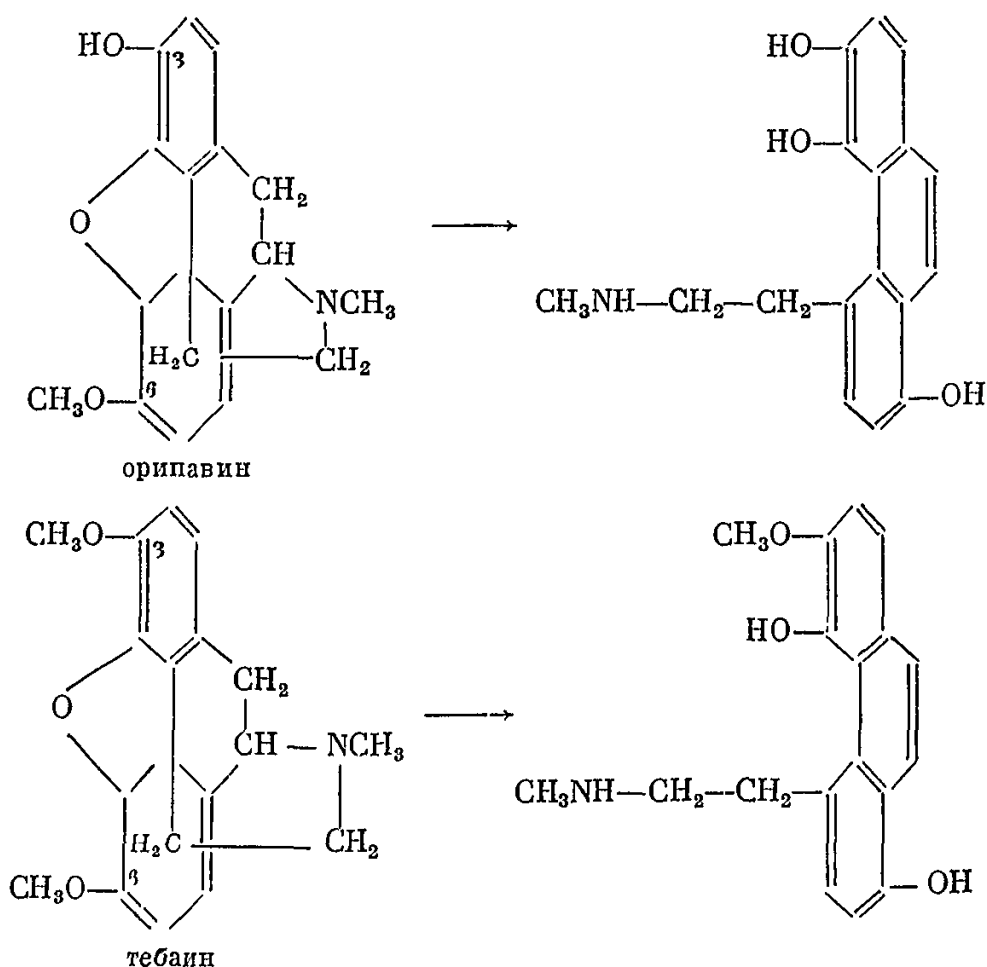
Сравнивая ее с развернутой формулой тебаина



легко видеть, что орипавин отличается от тебаина тем, что содержит фенольную гидроксильную группу вместо одной метоксильной группы тебаина. При метилировании орипавина диазометаном он легко переходит в тебаин. Для орипавина, следовательно, теоретически возможны две формулы (I) и (II).



Так как в тебаине метоксильные группы занимают положения 3 и 6, то для фенольной гидроксильной группы в орипавине теоретически возможно одно из этих положений. При этом гидроксильная группа в положении 6, не являющаяся энольной формой кодеинона, мало вероятна. Кроме того, орипавин обладает явно фенольными свойствами: легко растворяется в щелочах и в водном растворе дает окрашивание с хлорным железом. И, наконец, известно, что тебаин при нагревании с разбавленными кислотами претерпевает весьма глубокие изменения и дает тебенин. Орипавин в этих условиях дает не тебенин, а новое, нестойкое фенольное основание



Образование этого нестойкого основания — наиболее убедительное доказательство того, что фенольная гидроксильная группа орипавина должна занимать положение 3. Следовательно, орипавин представляет собой О-деметилованный тебаин, в котором вместо метоксильной группы в положении 3 находится фенольная гидроксильная группа.

Л и т е р а т у р а

1. Р. А. Коновалова, С. Ю. Юнусов, А. П. Орехов. Журн. общ. химии, 7, 1791 (1937).
2. В. В. Киселев, Р. А. Коновалова. Журн. общ. химии, 18, 142 (1948).
3. Р. А. Коновалова, В. В. Киселев. Журн. общ. химии, 18, 855 (1948).

4. СИНОМЕНИН $C_{19}H_{23}O_4N$

Синоменин был открыт Ишивари в 1923 г. в корнях *Sinomenium acutum* Rehd and. Wils. (сем. *Menispermaceae*). Дальнейшим изучением его занимались параллельно Кондо и Гото.

Физические свойства

Синоменин кристаллизуется из бензола в бесцветных иглах. Он плавится сначала при 161° , затем снова затвердевает и плавится во второй раз при 182° ; $[\alpha]_D = -70,76^\circ$.

Химические свойства и строение

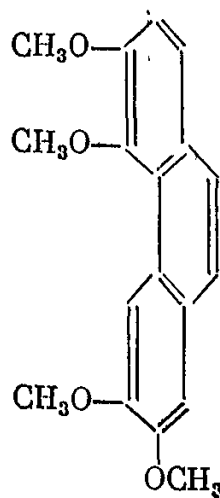
Синоменин — довольно сильное третичное основание, содержащее N-метильную группу. Дает бесцветный подметилат, темп. пл. 251° . Легко растворяется в едких щелочах, что указывает на наличие кислорода в виде фенольной гидроксильной группы. В согласии с этим синоменин дает монобензоильное производное. Два атома кислорода находятся в форме метоксильных групп, а четвертый — в виде кето-группы, что проявляется в способности давать оксим и семикарбазон. При каталитическом гидрировании синоменин присоединяет два атома водорода и дает дигидросиноменин $C_{19}H_{25}O_4N$.

При перегонке с цинковой пылью получают фенантрен и триметиламин.

При действии бензоилхлорида при нагревании или же при реакции с $Cl \cdot COOC_2H_5$ происходит присоединение двух молекул реактива с образованием веществ нейтрального характера. Эти реакции характерны для производных тетрагидроизохинолина.

При сплавлении синоменина с KOH происходит распад на метилэтиламин $CH_3-NH-CH_2-CH_3$ и безазотистое вещество $C_{16}H_{18}O_4$, названное с и н о м е н о л о м. Последний содержит две метоксильные группы и две фенольные гидроксильные группы; при перегонке с цинковой пылью дает фенантрен. Следовательно, это вещество должно быть диоксидиметоксифенантrenom.

Положение замещающих групп было установлено сравнением диметилового эфира синоменолола с синтетическими тетраметоксифенантренами, причем он оказался идентичным с 3,4,6,7-тетраметоксифенантrenom



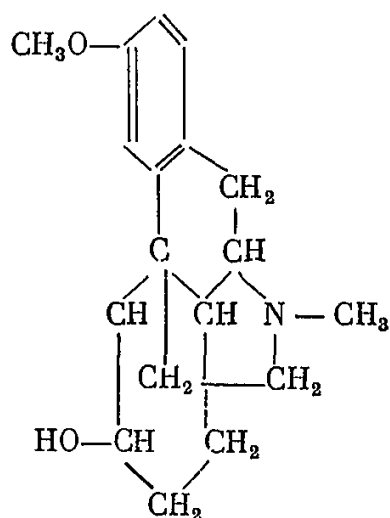
Дальнейшее изучение синоменина доказало близкую его связь с производными ряда тебаина.

При восстановлении синоменина амальгмированным цинком получилось вещество $C_{18}H_{15}O_2N$, названное дезокситетрагидросиноменином.

Это вещество содержит одну метоксильную группу и не имеет ни кетонных, ни фенольных свойств; второй атом кислорода имеет спиртовый характер. Это вещество (темпл. пл. $150-151^\circ$) по своим свойствам очень похоже на дигидротebaкодин, полученный при электролитическом восстановлении дигидротebaинона, но отличается от него тем, что оно вращает на $48,2^\circ$ вправо, тогда как тебаиновое производное вращает на $47,2^\circ$ влево.

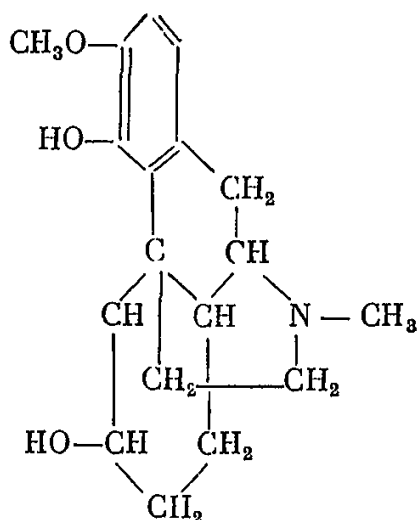
Непосредственное сравнение обоих препаратов показало, что они являются оптическими антиподами.

Строение дигидротebaкодина выражается формулой



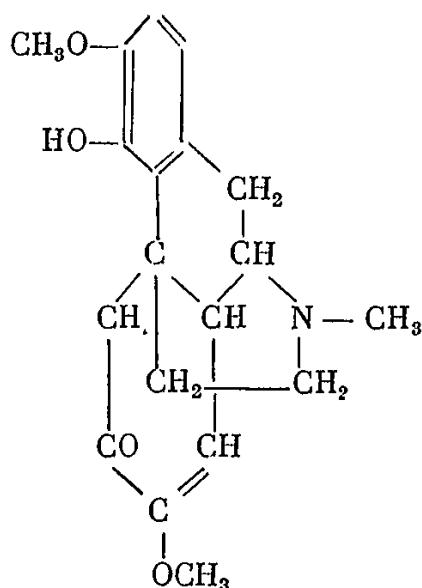
Этим устанавливается положение одной гидроксильной и одной метоксильной групп в молекуле синоменина.

С другой стороны, при восстановлении синоменина амальгамой натрия получается вещество дес-метоксидигидросиноменин $C_{18}H_{15}O_3N$, имеющее только одну метоксильную группу и потерявшее кетонные свойства. Вещество оказалось оптическим антиподом дигидротebaинола, имеющего строение

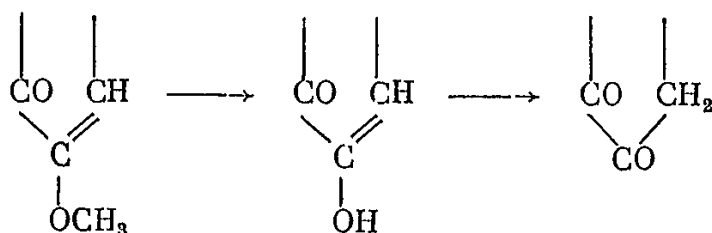


Это показывает, что кето-группа синоменина должна стоять в положении 6, так как в продукте восстановления на этом месте оказывается спиртовая группа. Остается, таким образом, установить еще положение второй метоксильной группы. Строение синоменолола, в котором последняя группа стоит в положении 7, показывает, что и метоксильная группа сино-

менина должна занимать это место. Таким образом, приходим к следующей формуле синоменина:



Положение двойной связи между 7 и 8 атомами углерода принято на том основании, что метоксильная группа в положении 7 легко омыляется с образованием дикетона



Синоменин является, таким образом, 7-метокситебаиноном, принадлежащему, однако, к другому пространственному ряду, чем обыкновенный тебаин X, получаемый из тебаина.

5. ДИСИНОМЕНИН $(C_{19}H_{22}O_4N)_2 \cdot 2CH_3OH$

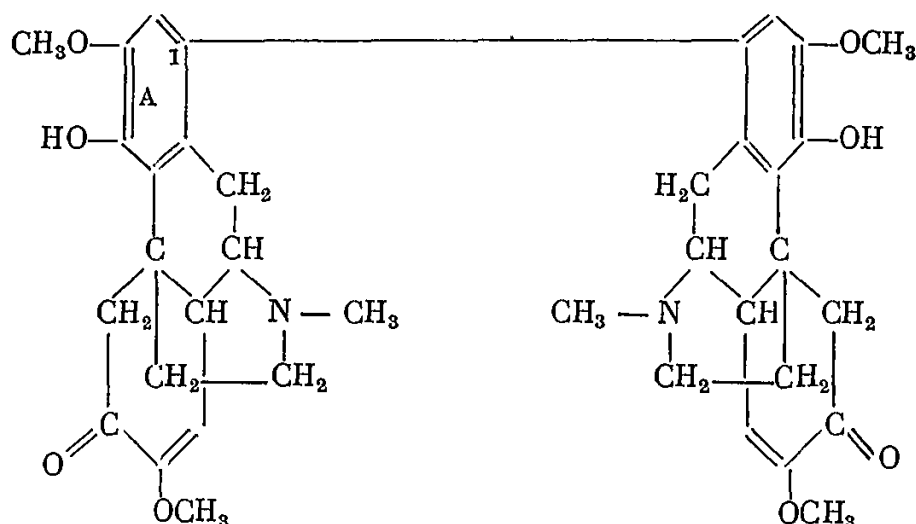
Д и с и н о м е н и н был выделен Гото в 1929 г. из *Sinomenium acutum* Rehd and Wils.

Физические и химические свойства и строение

Дисиноменин кристаллизуется в пластинках, темп. пл. 245° (с разлож.), $[\alpha]_D = +148,9^\circ$. При осторожном окислении синоменина $K_3Fe(CN)_6$ в растворе карбоната натрия получают два вещества: дисиноменин, идентичный с природным, и ψ -дисиноменин.

При нагревании каждого из этих оснований с уксусным ангидридом в запаянной трубке на 180° образуются метилэтиламин $CH_3NHCH_2CH_3$ и один и тот же безазотистый тетраацетилдисиноменол $C_{40}H_{34}O_{12}$, темп. пл. 253° , легко переходящий при омылении в дисиноменол. Последний получается также кипячением синоменола с 66 %-ным раствором едкого кали.

Факт образования тетраацетильного производного указывает на бимолекулярный характер дисиноменина, для которого предложена следующая формула:



Как видно из этой формулы, две молекулы синоменина связаны у C_1 в п-положении к гидроксильной группе в бензольном кольце А. В согласии с этим диазореакция с дисиноменином протекает гораздо слабее, чем с синоменином.

6. ПОРФИРОКСИН $C_{19}H_{25}O_4N$

Еще в 1837 г. Мерк выделил из опия основание, или, вернее, смесь оснований, дававшее с кислотами соли, окрашенные в интенсивно красный цвет. Только в 1919 г. индийский химик Ракшит выделил из индийского опия чистое основание, названное порфирооксином.

Физические свойства

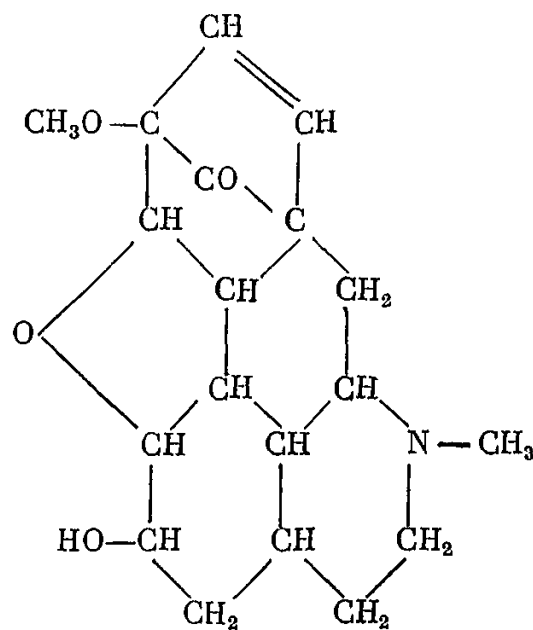
Порфироксин кристаллизуется из петролейного эфира в прозрачных призмах, темп. пл. $134-135^\circ$, $[\alpha]_D = -139,9^\circ$ ($CHCl_3$). Растворим в воде, ацетоне, хлороформе, труднее в спирте, бензоле, очень трудно в эфире, почти нерастворим в щелочах.

Химические свойства и строение

Порфироксин дает хорошо кристаллизующиеся соли, например: хлоргидрат, темп. пл. 155° , нитрат, темп. пл. 122° , и др. Его растворы в разбавленных кислотах окрашиваются на воздухе в красный цвет.

Наиболее интересным свойством этого мало изученного алкалоида является его способность распадаться при нагревании со щелочами с отщеплением муравьиной кислоты и образованием кодеина.

Ракшит (1926) приписывает ему следующее предположительное строение:



Эта формула была, очевидно, предложена под влиянием «пиридиновой» формулы кодеина и едва ли соответствует действительности, так как очень трудно представить себе легкий переход от этого строения к принятой теперь структуре кодеина.

7. ПСЕВДОМОРФИН $C_{34}H_{36}O_6N_2$

Псевдоморфин был выделен Пельтье из опиума еще в 1835 г. Это вещество, которое неоднократно описывалось под разными названиями («оксиморфин», «оксидиморфин», «дегидроморфин», «формин»), легко образуется из морфина при действии слабых окислителей ($KMnO_4$, $K_3Fe(CN)_6$, Br , HNO_2 , H_2O_2 и др.). Неизвестно, находится ли он в готовом виде в соке мака или же образуется в процессе сбора и обработки опиума.

Физические свойства

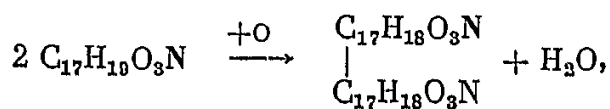
Псевдоморфин — бесцветный, микrokристаллический порошок. Полученный из водных растворов, он содержит три молекулы кристаллизационной воды, темп. пл. около 327° (разложен.), $[\alpha]_D = -2,16^\circ$ (в солянокислом растворе). Трудно растворим в обычных органических растворителях, легче растворяется в высококипящих жидкостях: анилине, пиридине, бензиловом спирте и др.

Химические свойства и строение

Оба атома азота различны по своим функциям; так, например, в диодметил- { один атом иода очень легко отщепляется при действии щелочей, а втх { связан очень прочно. Четыре кислородных атома находятся в виде гидро- { тельных групп, из которых три имеют спиртовый и только одна гидроксильная группа фенольный характер. Два остающихся атома кислорода имеют индифферентный характер. При действии восстановителей псевдоморфин не переходит обратно в морфин.

Иодметилат псевдоморфина разлагается при нагревании с уксусным ангидридом с образованием диморфольного производного (морфольный распад).

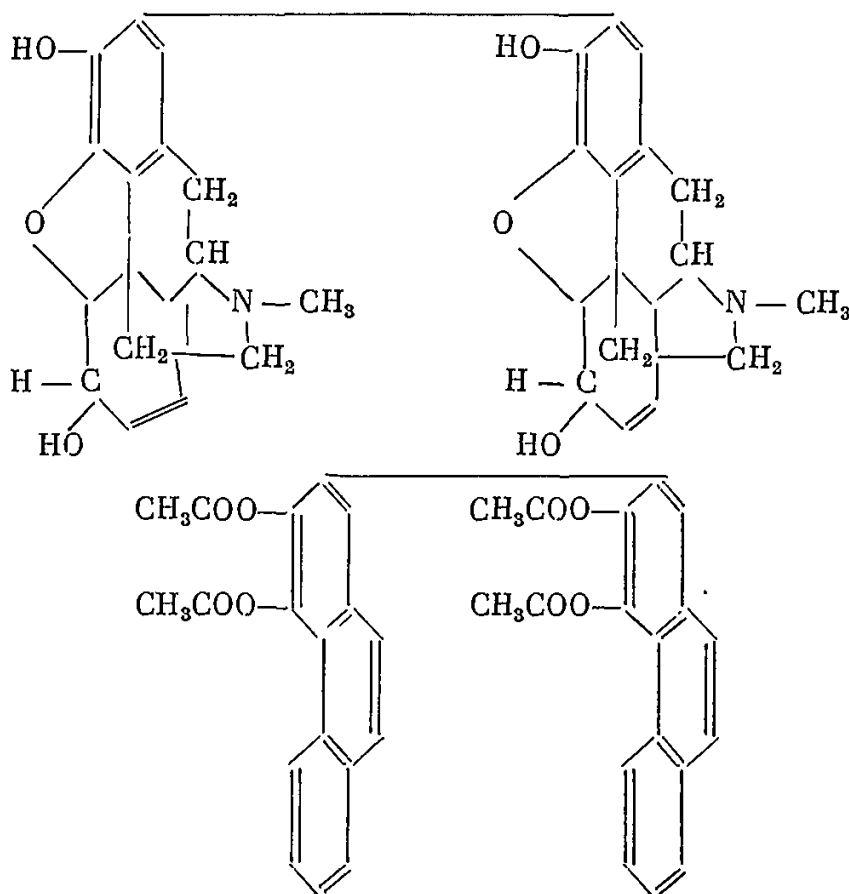
Сходство всех этих реакций с реакциями морфина привело к гипотезе, по которой псевдоморфин образуется путем соединения двух молекул морфина



причем эта связь устанавливается между двумя углеродами. Известно, что фенолы, нафтолы и прочие легко окисляются с образованием дифенолов и динафтолов. Понятно, что и морфин, являющийся фенолом, ведет себя аналогично.

В отличие от морфина, кодеина и 1-бромморфина не дают аналогичных бимолекулярных продуктов окисления.

На основании этих соображений псевдоморфину и продукту его распада приписываются следующие формулы:



Этой симметричной формуле противоречат, однако, факт неодинакового поведения обоих атомов азота, а также потеря фенольных свойств у одной из гидроксильных групп.

8. НЕОПИН (β-КОДЕИН) $C_{18}H_{21}O_3N$

Неопин был открыт Добби и Лаудером в 1911 г., выделившими его из последних маточников, остающихся после извлечения опийных алкалоидов. Сначала ему было дано название «гидроксикодейна», так как состав его был определен неправильно. В 1926 г. Робинсон и его соотруники установили правильную формулу и выяснили строение этого вещества.

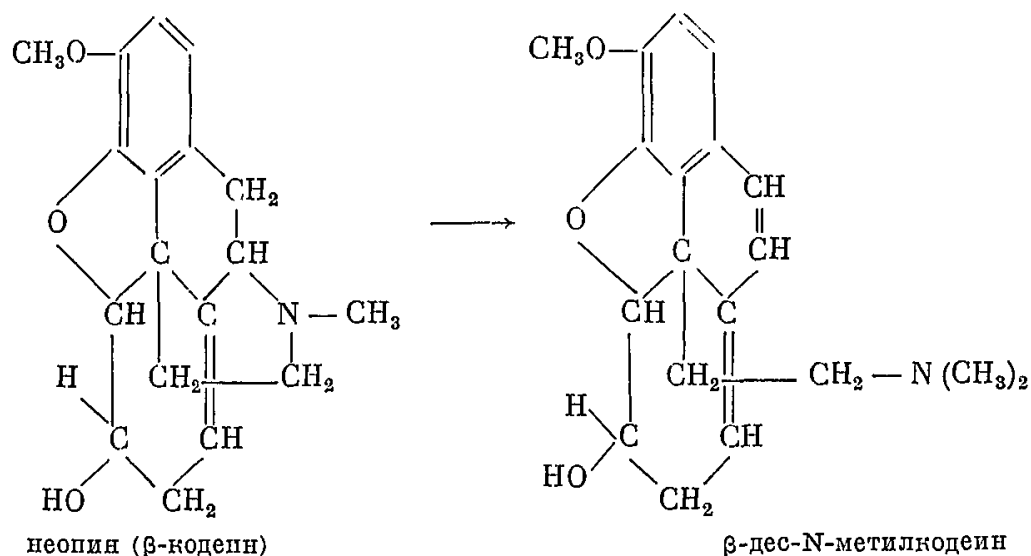
Физические свойства

Неопин кристаллизуется из лигроина в длинных иглах, темп. пл. 127 — 127,5, $[\alpha]_D = -28,10$ ($CHCl_3$). Трудно растворим в воде, легче в органических растворителях.

Химические свойства и строение

Неопин — третичное основание, имеющее N-метильную группу. Один атом кислорода находится в нем в виде метоксильной группы, другой имеет вторичноспиртовый характер. Третий кислород — индифферентного, эфирного характера. Близкая связь между неопином и кодеином вытекает из того, что при каталитическом гидрировании неопина получилось вещество $C_{18}H_{23}O_3N$, идентичное с дигидрокодеином. Так как последний образуется путем гидрирования двойной связи, то можно было заключить, что неопин имеет строение, аналогичное кодеину, и отличается от него только положением двойной связи. Доказательство этого предположения было получено при изучении гофманского распада: при этом получился β-дес-N-метилкодеин (ρ-метилморфиметин). Так как мы выше уже видели, что этот изомер α-дес-N-метилкодеина отличается от него положением двойной

связи, то можно заключить, что и неопин отличается от кодеина тем, что двойная связь в нем перемещена в β -положение. Его строение выражается, следовательно, формулой



При деметилировании с HBr и ледяной уксусной кислотой неопин переходит в 6-ацетилнеоморфин. Последний при омылении со щелочью дает неоморфин.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ ОБ ОПИЙНЫХ АЛКАЛОИДАХ

В предшествующих главах мы рассмотрели изохинолиновые алкалоиды с чисто химической точки зрения, классифицируя их исключительно на основании химической структуры.

Однако можно рассматривать эти алкалоиды и с другой точки зрения, а именно, исходя из определенных растений (или из групп близких между собой растений) и рассматривая ту «ассоциацию алкалоидов», которая в них содержится. Такое рассмотрение представляет интерес, конечно, только для тех растений, которые вырабатывают *большое число* алкалоидов, как, например, мак или хохлатка.

Рассматривая алкалоиды с этой точки зрения, мы избежим полного отрыва от растительного мира и напомним еще раз, что наиболее характерным признаком алкалоидов мы считаем как раз их нахождение в растениях в готовом виде.

Особую важность представляет группа «опийных алкалоидов», которые интересны не только с чисто химической стороны, но и потому, что многие из них представляют собой ценнейшие лекарственные вещества и в силу этого являются объектом крупного производства, имеющего большое народнохозяйственное значение.

Опий и опийные алкалоиды

Опий представляет собой засохший млечный сок, вытекающий из искусственных надрезов не совсем зрелых головок спящего мака *Papaver somniferum* L. (сем. маковых — *Papaveraceae*), культивируемого для этой цели в большом масштабе. Опий является сложной смесью, содержащей кроме интересующих нас алкалоидов белки, смолы, каучук, углеводы, минеральные соли и другие вещества. Алкалоиды находятся в опиуме в виде солей с меконовой, серной и молочной кислотами.

Для сбора опия на почти созревших головках мака делаются один или несколько надрезов, причем стенка не должна быть прорезана насквозь,

с тем чтобы семена могли дойти до стадии полного созревания. Млечный сок, вытекающий из надреза, тщательно собирается. Резку мака повторяют через несколько дней; иногда делают и третью резку, хотя опий, получаемый в последнем случае, считается худшего качества. Высушенный опий представляет собой густую смолистую коричневую массу.

В СССР весь собранный опий поступает на химические заводы для переработки на алкалоиды, т. е. производится исключительно для медицинских целей. В капиталистических же странах большая часть опия подвергается особой обработке (смешение с маслом и др.) для того, чтобы подготовить его для курения, которое в некоторых колониальных странах благодаря политике империалистических государств приняло размеры социального бедствия.

Алкалоиды опия

Процентное содержание алкалоидов в опиуме колеблется в широких пределах от 2—3 до 15—20%.

Ввиду того, что получение опийных алкалоидов является крупным производством, эти вещества были для исследователей легко доступны. Благодаря этому указанная группа алкалоидов исследована весьма полно, хотя возможно, конечно, что и не все имеющиеся в нем основания были выделены.

По числу находящихся в опиуме алкалоидов (это число доходит до 22) мак занимает одно из первых мест между алкалоидоносными растениями.

С химической точки зрения эта группа алкалоидов неоднородна, в ней имеются представители трех типов, а именно:

- а) производные 1-бензилизохинолина;
- б) производные типа морфина;
- в) производные типа протопина.

Кроме того, в опиуме находятся еще 3 алкалоида неустановленного строения.

Все выделенные из опия алкалоиды перечислены в следующей таблице:

№ п/п	Название алкалоида	Количество алкалоидов, находящееся в опиуме, в %	
1	Морфин	9	} Производные типа морфина
2	Кодеин	0,3	
3	Тебаин	0,4	
4	Порфиноксин	—	
5	Псевдоморфин	0,02	
6	Неофин (β-кодеин)	—	
7	Папаверин	0,8	} Производные бензилизохинолина
8	Наркотин	5	
9	Оксинаркотин	—	
10	Нарцеин	0,2	
11	Лауданин	0,01	
12	Лауданозин	0,0008	
13	Кодамин	0,002	} Производные типа протопина
14	Глюкопин (наркотин)	—	
15	Ксантали (папаверальдин)	—	
16	Лауданидин (тритофин)	0,0015	
17	Гидрокотарнин	—	
18	Криптопин	0,08	} Неизвестного строения
19	Протопин	0,003	
20	Папаверамин	—	
21	Лаптопин	0,006	
22	Меконидин	—	

Приводимые цифры содержания отдельных алкалоидов являются средними очень приблизительными цифрами, подвергающимися сильным колебаниям в зависимости от сорта опия. Так, например, содержание морфина в опиуме может колебаться от 3 до 15 %, а наркотина — от 2 до 9 %.

Методы выделения алкалоидов из опия

Хотя в настоящей книге я не останавливаюсь на методах выделения алкалоидов из растений, все же ввиду крупного народнохозяйственного значения опийных алкалоидов считаю полезным кратко изложить сущность применяемых для этого производственных методов, не останавливаясь на технологических деталях.

Для читателя, знакомого уже с химическими свойствами этих алкалоидов, понимание сущности этих процессов не представит трудности.

Как уже указывалось, алкалоиды находятся в опиуме в виде солей, растворимых в воде; поэтому для отделения их от части балластных веществ опий прежде всего подвергают экстракции теплой водой и отфильтровывают от нерастворившейся части. Наркотин, являющийся очень слабым основанием, соли которого сильно гидролизированы, при этой операции большей частью остается в нерастворимом остатке и может быть получен из него извлечением соляной кислотой. Водный раствор, в который перешли прочие алкалоиды, подвергается упариванию в вакууме при возможно низкой температуре.

Для дальнейшей обработки этого сгущенного раствора предложен был ряд методов, из которых кратко опишем два, являющиеся наиболее распространенными, а именно: метод Грегори и метод Каневской и Клячкиной.

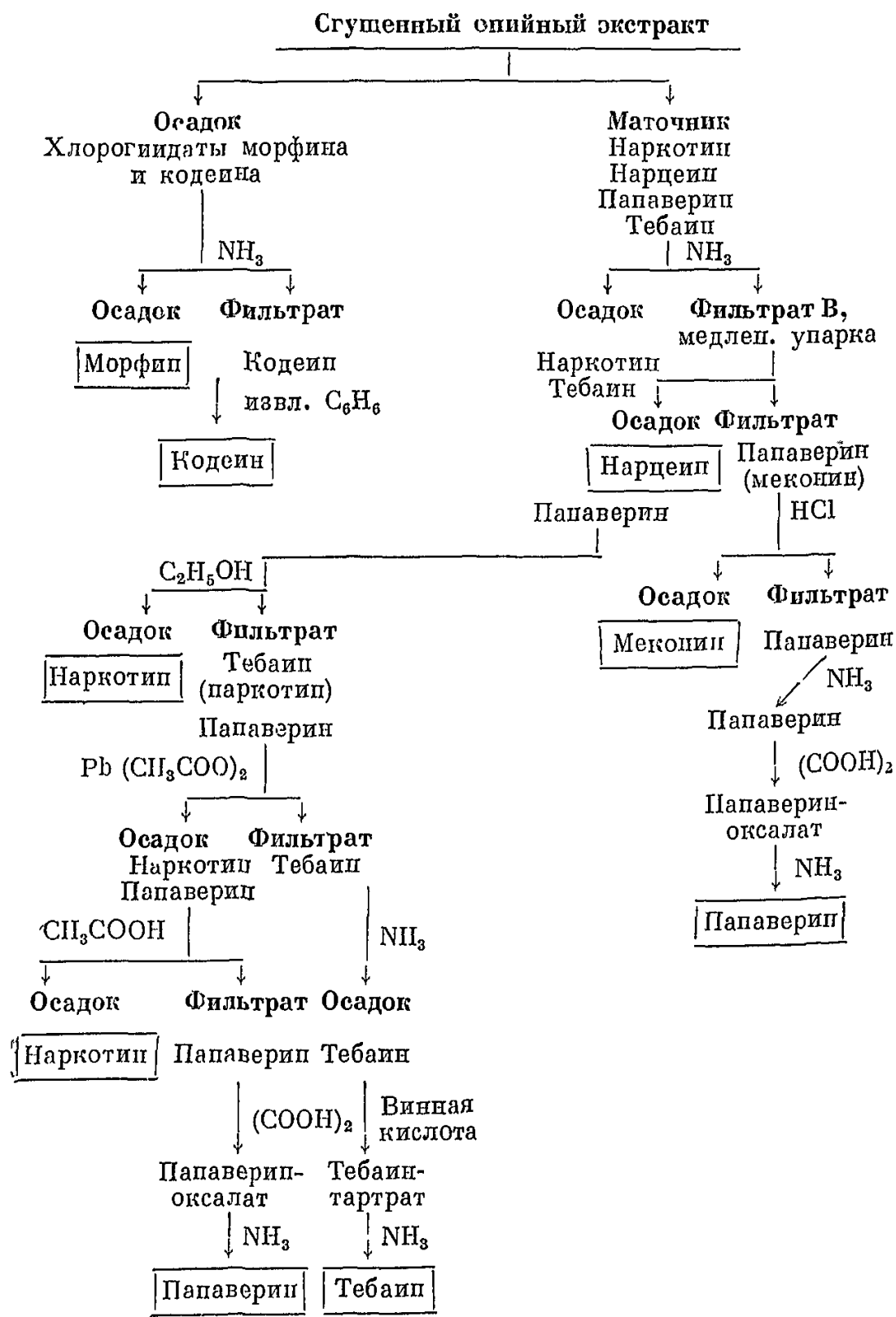
*Метод Грегори*¹. По этому методу к сгущенному опийному экстракту прибавляется хлористый кальций; при стоянии выпадают кальциевые соли серной, молочной и меконовой кислот, которые отфильтровываются. Полученный маточник снова сгущают в вакууме до небольшого объема и оставляют на холоду. При этом постепенно выделяется смесь хлоргидратов морфина и кодеина (так называемая «соль Грегори»), которая отделяется от раствора отсасыванием; в маточнике же остаются прочие алкалоиды. Для разделения морфина и кодеина полученную соль Грегори сначала очищают кристаллизацией, а затем разлагают аммиаком. При этом морфин осаждается, а кодеин остается в растворе. Отфильтрованный морфин-основание переводится в хлоргидрат и очищается повторной кристаллизацией. Из аммиачного фильтрата кодеин получается осаждением едкой щелочью или извлечением бензолом и очищается кристаллизацией. Кодеин применяется в медицине главным образом в виде фосфата. Для выделения прочих алкалоидов (в производстве обычно ограничиваются выделением папаверина, тебаина, наркотина и нарцеина, тогда как прочие редкие алкалоиды выделяются только в исключительных случаях для научных целей) из маточника его разбавляют водой и осаждают аммиаком. При этом выпадают паркотин, тебаин и часть папаверина, а в маточнике остаются: нарцеин и часть папаверина (вместе с нейтральным мекопином).

Выпавший осадок извлекают горячим спиртом; при охлаждении раствора выпадает наркотин. Фильтрат от него упаривают и обрабатывают уксуснокислым свинцом, который осаждает наркотин и папаверин, тогда как тебаин остается в растворе. Этот последний освобождают от избытка свинца, осаждают тебаин аммиаком и очищают переводом в трудно раство-

¹ Это описание заимствовано из книги B r ü h l, H j o l t, A s c h a n. Die Pflanzenalkaloide, 1900, стр. 290.

римый тартрат. Смеси папаверина и наркотина, получающиеся при упаривании маточников, разделяют обработкой разбавленной уксусной кислотой, в которой наркотин нерастворим. Из уксуснокислого фильтрата папаверин осаждают аммиаком и очищают переводом в трудно растворимый оксалат. Маточник, полученный после осаждения аммиаком и заключающий парцеин и папаверин, очищают осаждением уксуснокислым свинцом (в осадок алкалоиды не переходят) и медленно упаривают до начала кристаллизации. Нарцеин медленно выкристаллизовывается при стоянии на холоду. Из маточника путем экстракции эфиром получается еще некоторое количество папаверина, загрязненного меконином. Его очищают растворением в разбавленной соляной кислоте (в которой мекопин нерастворим), осаждением и переводом в оксалат.

Ход разделения шести главных алкалоидов изображен на схеме:



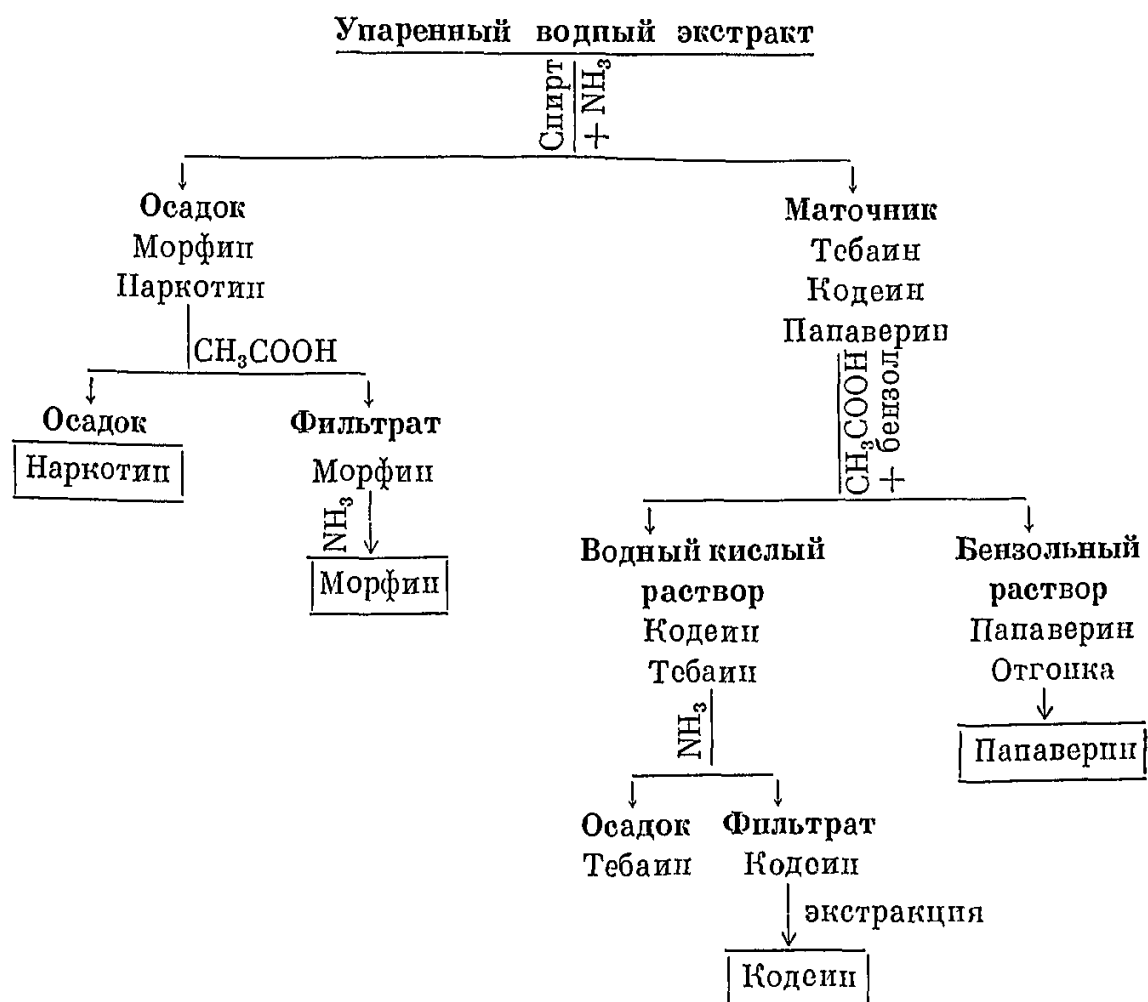
Метод Каневской — Клячкиной. По этому методу упаренный водный опийный экстракт разбавляется спиртом и осаждается, при сильном перемешивании, строго определенным количеством аммиака. В этих условиях осаждаются морфин и наркотин, а прочие алкалоиды остаются в растворе.

Для разделения морфина и наркотина их смесь обрабатывается уксусной кислотой, в которой наркотин как очень слабое основание не растворяется. Из фильтрата от наркотина морфин осаждают аммиаком.

Спиртово-аммиачный маточник, полученный после осаждения морфина и наркотина, извлекается бензолом. Бензольный раствор очищается взбалтыванием с 30%-ной едкой щелочью и обрабатывается 5%-ной уксусной кислотой (с добавлением уксуснокислого натрия), которая растворяет кодеин и тебаин, тогда как папаверин остается в бензольном растворе.

Водный кислый раствор (закрывающий тебаин и кодеин) подщелачивается аммиаком, который осаждает только тебаин. Последний очищается через тартрат. Из водно-аммиачного маточника кодеин может быть извлечен взбалтыванием с бензолом.

Схема разделения опийных алкалоидов по методу Каневской—Клячкиной



Легко видеть по этим довольно сложным схемам, что разделение опийных алкалоидов является трудным производством. Высокая стоимость исходного сырья (опия) и получаемых алкалоидов требует очень точной и аккуратной работы, и каждый выигранный при этом процент выхода сильно отражается на себестоимости.

Фармакологические свойства и применение в медицине

М о р ф и н—ослабляет и парализует деятельность головного мозга, результатом чего является притупление болевой чувствительности, а затем наркоз. Кроме того, он действует и на продолговатый мозг, так что при

отравлении смерть наступает от паралича дыхания. Морфин применяется главным образом как болеутоляющее средство в самых разнообразных случаях. При пользовании морфином легко развивается привычка к нему (морфинизм).

Кодеин—обладает слабым наркотическим действием, но его способность усиливать рефлекторную деятельность и вызывать судороги сильнее выражена, чем у морфина. Кодеин применяется как снотворное, болеутоляющее, противокашлевое и пр.

Вместо морфина и кодеина часто применяются героин (диацетилморфин) и донин (этилморфин), действие которых в общем аналогично действию морфина и кодеина, но отличается некоторыми деталями.

Наркотин—в общем сходен по своему действию с кодеином.

Тебаин—парализующее действие на центральную нервную систему почти исчезает, и действие его скорее приближается к действию стрихнина.

Апоморфин—почти не имеет парализующего действия на центральную нервную систему и вызывает рвоту.

Дилаудид (дигидрооксиморфинон)—действует подобно морфину, более активен, реже вызывает явления привыкания.

Текодид (эукодал)—дигидрооксикодейнон, обладает сильным болеутоляющим действием, успокаивает кашель. Применяется как заменитель морфина и кодеина.

N-Метилморфинан—обладает такой же болеутоляющей активностью, как морфин.

Дроморан (3-окси-N-метилморфинан)—в три раза активнее и во столько же токсичнее морфина. Предложен в последние годы в качестве заменителя морфина.

VIII. АЛКАЛОИДЫ С 10-ЧЛЕННЫМ КОЛЬЦОМ ТИПА КРИПТОПИНА

1. КРИПТОПИН $C_{21}H_{23}O_5N$

Криптопин был открыт Смайльсом в 1857 г. в заводской лаборатории алкалоидного завода Т. и Г. Смит (в Эдинбурге); он выделил его из маточников, полученных при обработке опия после выделения главных алкалоидов. Содержание криптопина в опии обычно очень мало (около 0,08%). Однако есть сорта опия (например, индийский), в котором содержание криптопина доходит до 0,3%. Продажный папаверин часто содержит до 3% криптопина.

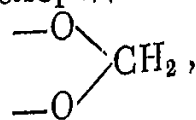
Кроме того, криптопин выделен из *Corydalis nobilis* Pers., *C. scouleri* НК., *C. sempervirens* (L.) Pers., *C. sibirica* Pers., *Dicentra chrysanth* Walp., *D. cucullaria* (L.) Bernh. и *D. ochroleuca* Engelm.

Физические свойства

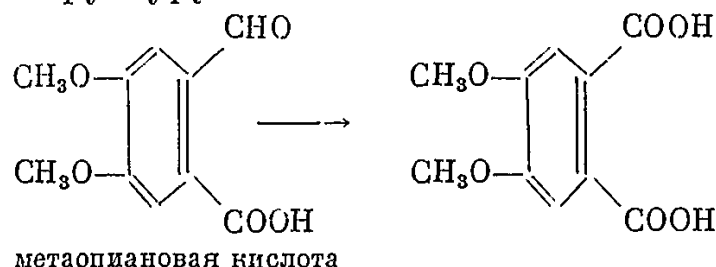
Криптопин кристаллизуется из спирта или эфира в призмах, темп. пл. 218—219°. Нерастворим в воде и щелочах, трудно растворим в спирте, эфире и бензоле. Оптически неактивен и неразложим на оптически активные изомеры.

Химические свойства и строение

Криптопин — довольно слабое основание. Два атома кислорода па-
ходятся в нем в виде метоксильных групп, два — в виде
пятый — в виде карбоксильной группы.



При окислении криптопина образуется метаопиановая кислота (изомер обыкновенной опиановой кислоты, получаемой из наркотина и гидрастина). Продуктом ее окисления является метегемипиновая кислота, строение которой нами уже разобрано в главе о наркотине. Так как метаопиановая кислота является альдегидокислотой, соответствующей метегемипиновой кислоте, и так как последняя имеет симметричное строение, то, очевидно, метаопиановая кислота должна иметь следующую структуру:

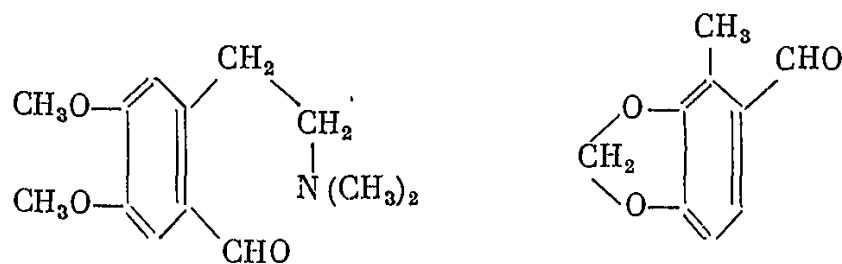


При восстановлении криптопина амальгамой натрия получается дигидрокриптопин, имеющий спиртовой характер; поэтому весьма вероятно присутствие в криптопине группы CO .

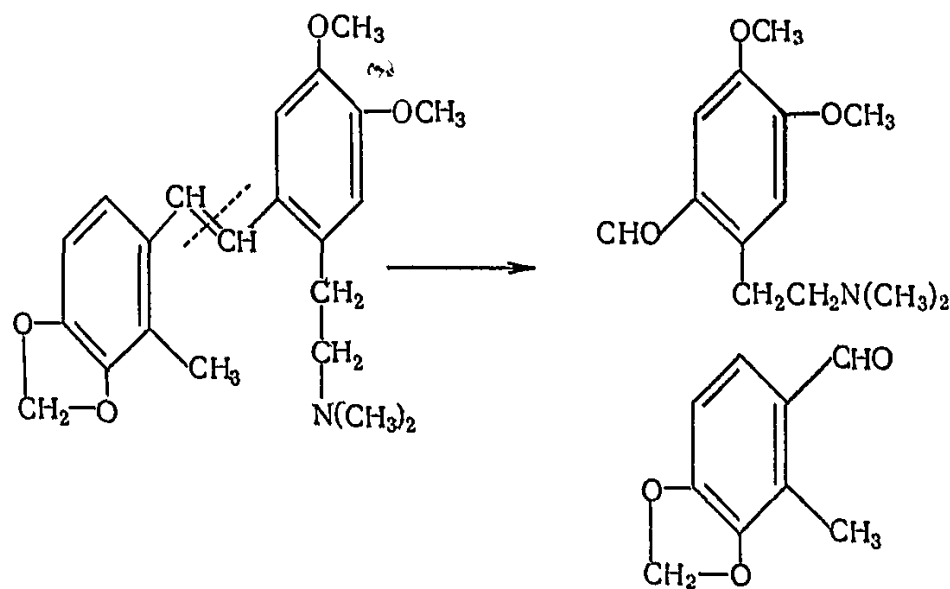
Выяснение строения криптопина было сделано в 1916 г. Перкиным в замечательной экспериментальной работе.

При распаде иодметилата (или сульфата) криптопина по методу Эмде получается основание $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{O}_5\text{N}$, названное тетрагидро-дес-N-метилкриптопином, имеющее спиртовой характер и при действии CH_3COCl отщепляющее молекулу воды с образованием ангидротетрагидрометилкриптопина $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{O}_4\text{N}$.

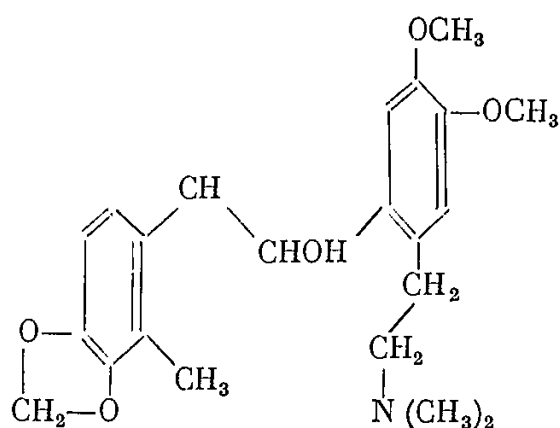
Это последнее основание имеет ненасыщенный характер и при окислении по месту двойной связи дает характерные продукты распада, а именно 4,5-диметокси-2-β-диметиламиноэтилбензальдегид и метилпиперонал



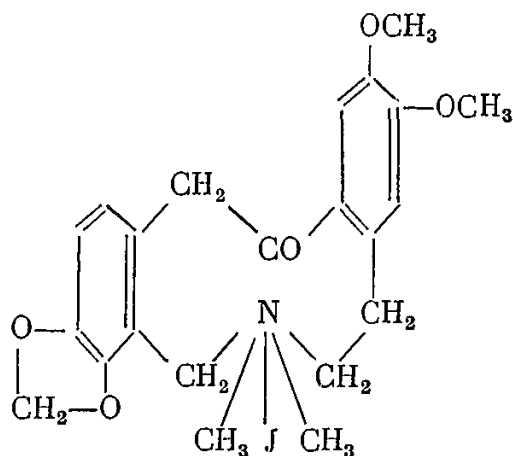
Так как эти два вещества образовались путем разрыва двойной связи тетрагидроангидрометилкриптопина, причем в местах разрыва образовались альдегидные группы, то это основание должно иметь строение



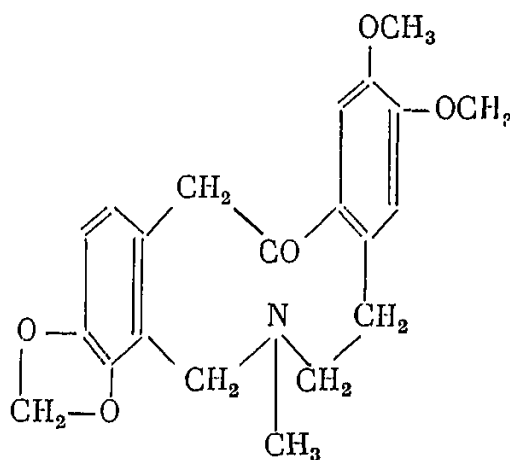
Так как ангидротетрагидрометилкриптопин образовался путем отщепления воды от тетрагидрометилкриптопина, то в последнем должна иметься (на месте двойной связи) гидроксильная группа



Так как это вещество содержит на четыре атома водорода больше, чем исходное, то очевидно, что при реакции Эмде произошло не только раскрытие кольца, но и восстановление карбонильной группы в $-\text{CH}(\text{OH})-$. Для реконструкции формулы криптопина из формулы этого дес-основания мы должны соединить атом азота с метильной группой и заменить $-\text{CH}(\text{OH})-$ на $-\text{CO}-$



иодметилат криптопина

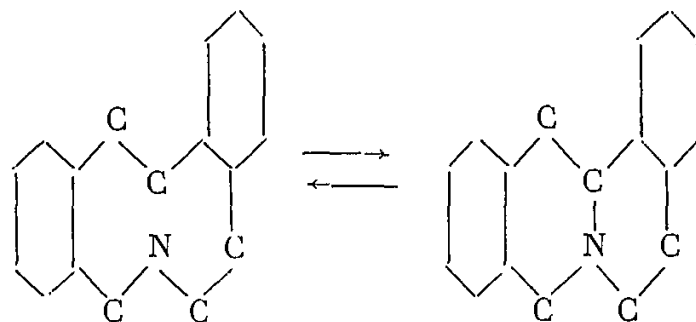


криптопин

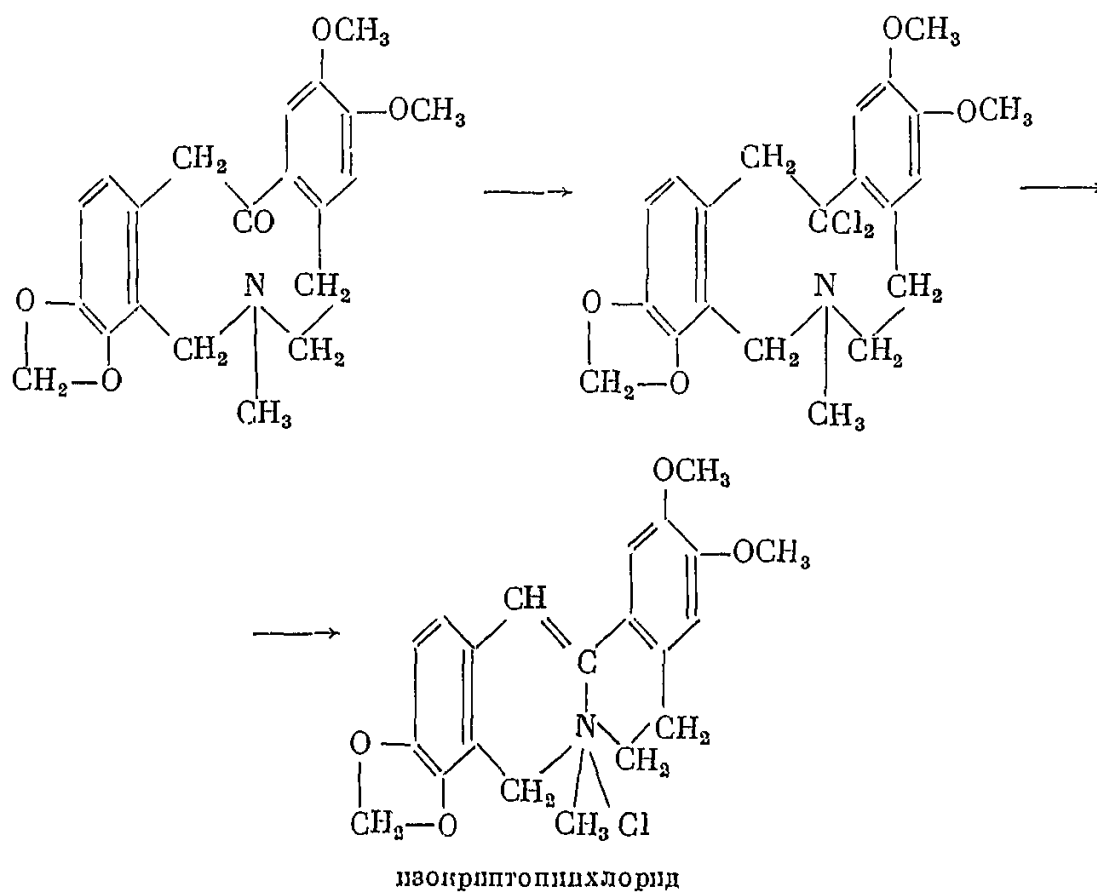
Криптопин содержит, таким образом, своеобразную кольцевую 10-членную систему. При восстановлении иодметилата криптопина по Эмде происходит одновременно разрыв кольца и восстановление кетонной группы.

Интересной особенностью этой кольцевой системы (которую мы встретим далее у ряда других алкалоидов) является ее способность легко пере-

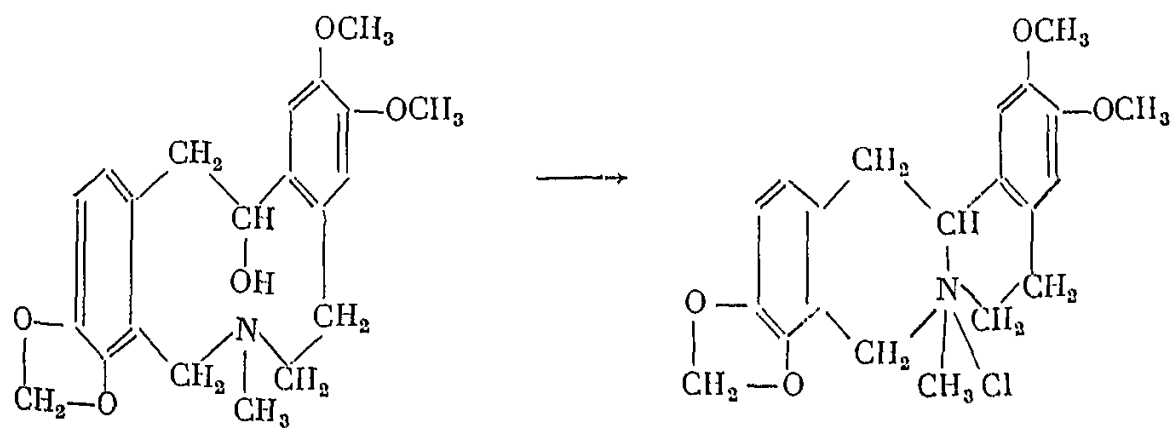
ходить в систему с двумя 6-членными кольцами, аналогичную той, которую мы имеем в берберине



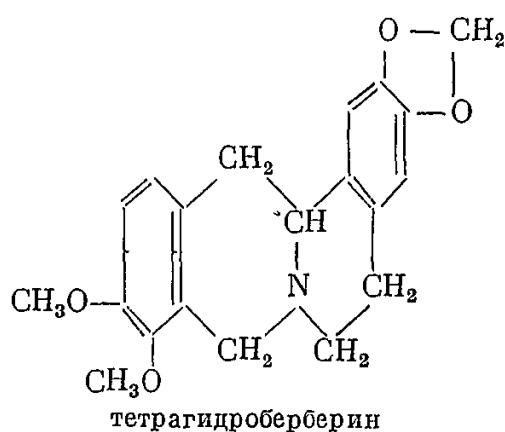
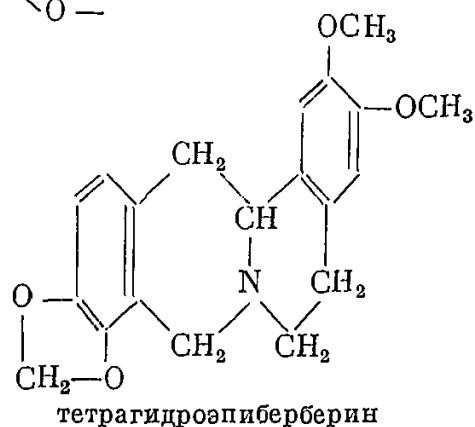
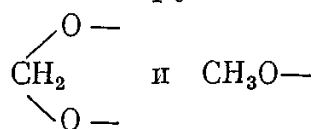
Так, например, при действии PCl_5 или POCl_3 криптопин превращается в так называемый изокриптопинхлорид, имеющий четвертичный характер. При этом происходит сначала замена атома кислорода на два атома хлора, а затем интрамолекулярное алкилирование, тогда как второй атом хлора отщепляется с образованием двойной связи по схеме



Дигидрокриптопин, получающийся восстановлением криптопина, еще легче циклизуется по этой схеме, давая изодигидрокриптопинхлорид

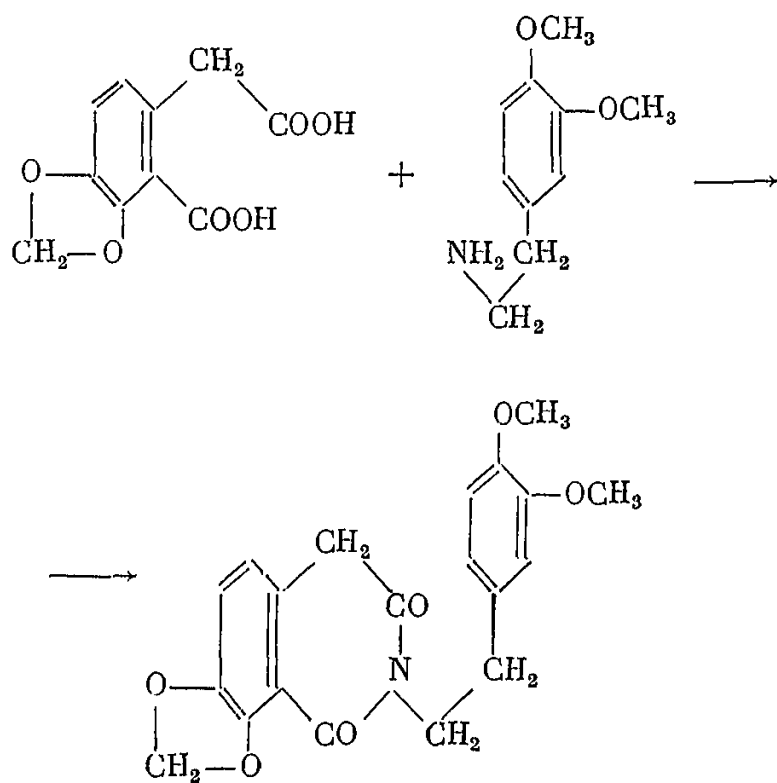


Нагревая это вещество в вакууме, можно отщепить CH_3Cl . При этом получается вещество, изомерное с тетрагидроберберином и отличающееся от него только расположением групп

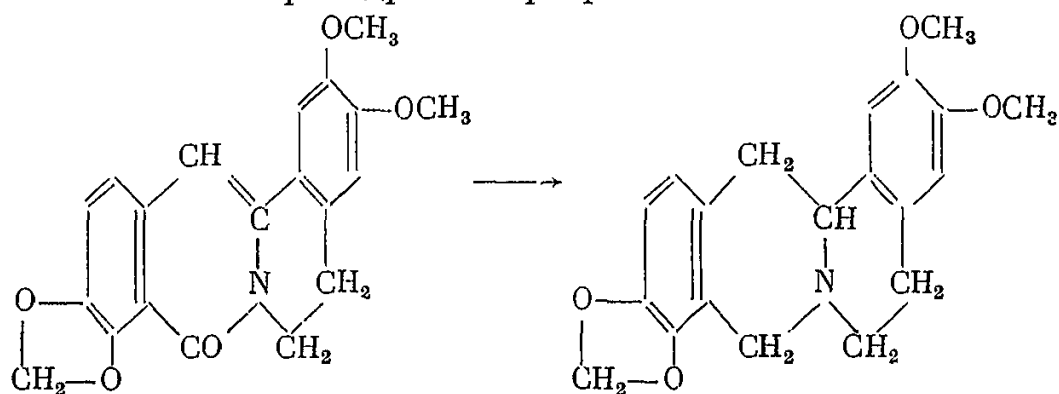


Это вещество было названо э п и б е р б е р и н о м.

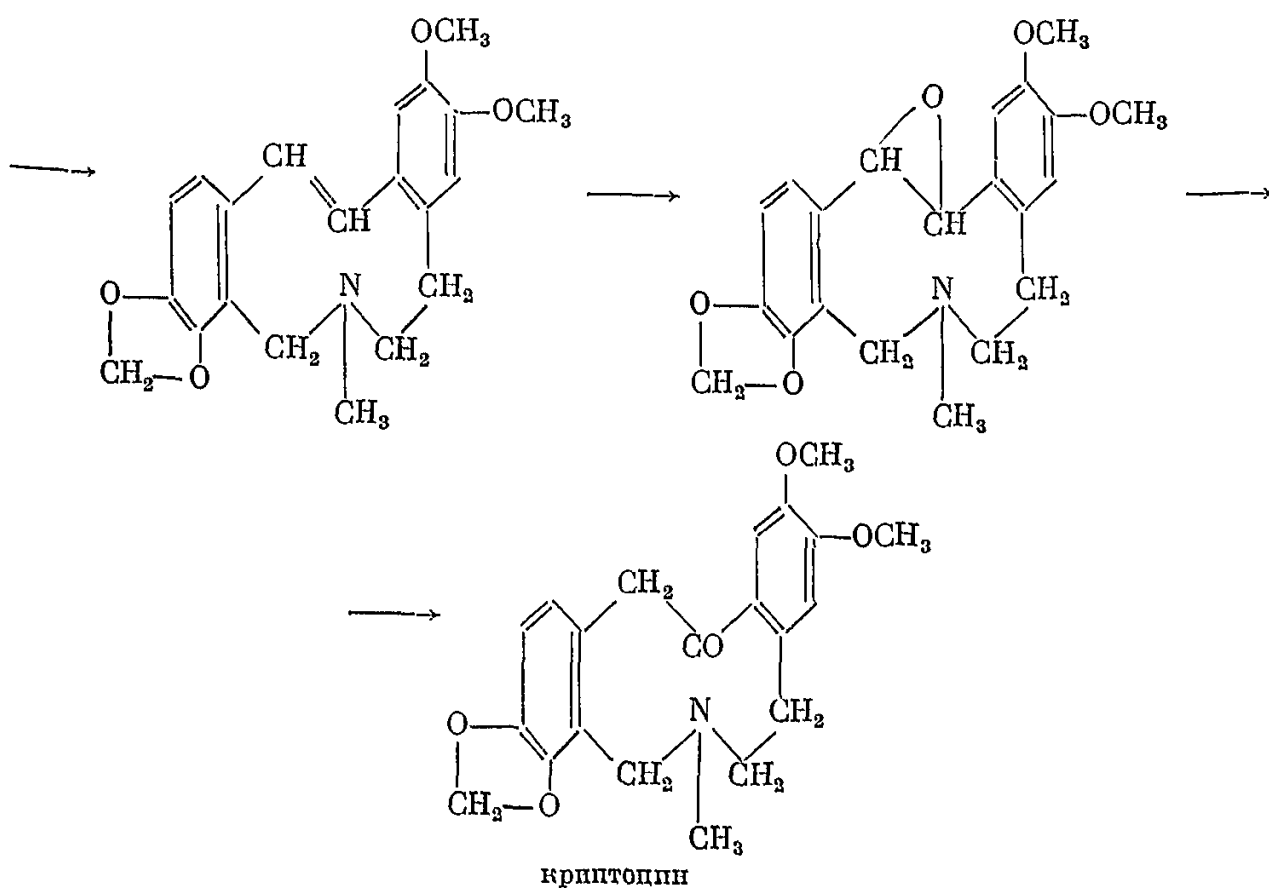
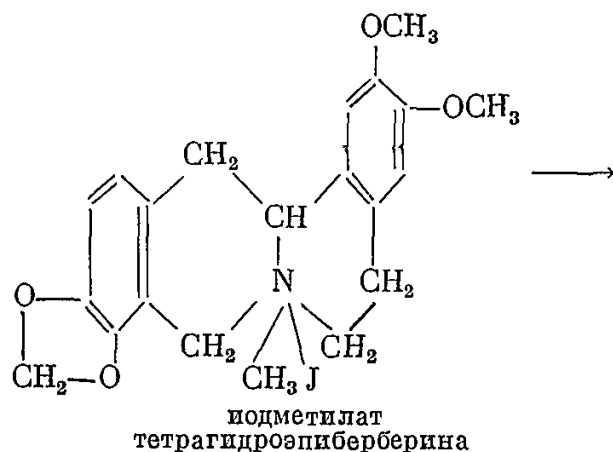
Кроме приведенных выше фактов строение криптопина доказывается еще многими данными, на которых мы не можем останавливаться. Завершением этих работ был синтез криптопина, сделанный в 1926 г. Перкиным и его сотрудниками. Исходным веществом служила метилendioксигомофталевая кислота, которая конденсировалась с диметоксифенилэтиламином



Полученный продукт конденсации при действии водоотнимающих веществ переходит в оксиэпиберберин, а последний электрохимическим восстановлением — в тетрагидроэпиберберин



Чтобы превратить это вещество в криптопин, необходимо раскрыть внутреннюю связь и ввести кетонную группу. Для этого подметилат полученного вещества подвергался распаду по Гофману (действием AgOH) и полученное дес-основание окислялось гидроперекисью бензоила. Полученный α -оксид легко изомеризуется в вещество, идентичное с природным криптопином



2. КРИПТОКАВИН $C_{21}H_{23}O_5N$

К р и п т о к а в и н (алкалоид F 26) выделен [1, 2] из *Corydalis ochotensis* Turcz., *C. ophiocarpa* Hook, *Dycentra chrysantha* Walp. и *Fumaria officinalis* L.

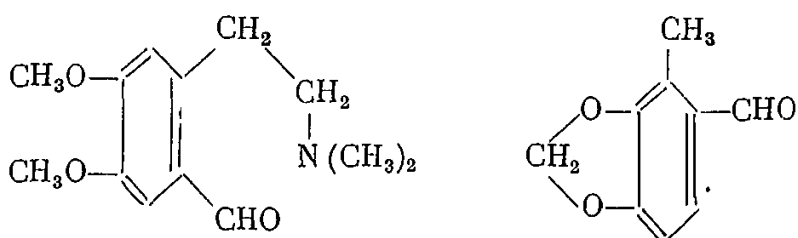
Физические свойства

Криптокавин кристаллизуется из смеси хлороформа и метилового спирта в бесцветных призмах; темп. пл. 223° . Оптически неактивен. Дает характерную для алкалоидов типа протопина цветную реакцию: розовое окрашивание, переходящее постепенно в синее, при прибавлении концентрированной серной кислоты к уксуснокислому криптокавину.

Химические свойства и строение

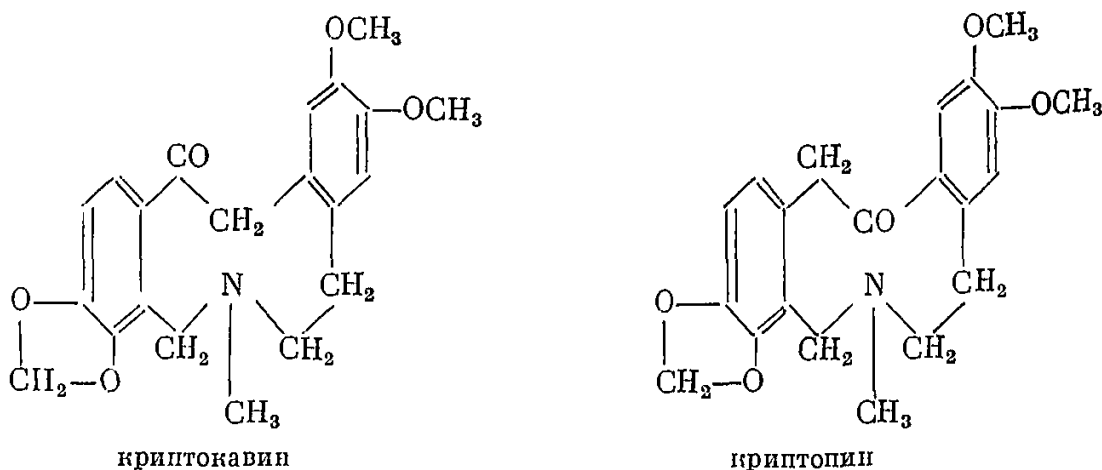
Криптокавин — изомер криптопина. Содержит N-метильную, две метоксильные и одну метилendioкси-группы. Пятый атом кислорода находится в нем в виде нереакционноспособной карбонильной группы.

При распаде криптокавина по методу Перкина, аналогично криптопину (см. стр. 487), получается 4,5-диметокси-2-(β -диметиламиноэтил)-бензальдегид и 2-метилпиперонал



Принимая во внимание полную аналогию превращений криптокавина и криптопина, можно было приписать первому такое же строение (с 10-членным кольцом), какое было доказано для второго. Таким образом, криптокавин является криптопином, в котором карбонильная и метиленовая группы поменялись местами.

Наиболее вероятна для криптокавина формула



Л и т е р а т у р а

1. R. Manske. *Canad. J. Res.*, В 15, 274 (С., 1937, II, 3178); В 16, 438 (С., 1939, II, 854, 855); В 17, 51 (1939).
2. R. Manske, L. Marion. *J. Am. Chem. Soc.*, 62 2042 (1940).

3. ПРОТОПИН $C_{20}H_{19}O_5N$

Протопин был открыт в 1870 г. Гессе, который выделил его из опия, где протопин находится в ничтожном количестве. Позже другие исследователи констатировали присутствие протопина в ряде растений, а именно: *Corydalis cava* (Mill.) Shweig et Körte., *Dicentra spectabilis* L., *Chelidonium majus* L., *Dicentra formosa* Walp., *Corydalis vernii* Fr. et S., *C. decumbens* Pers., *C. solida* Sm., *C. ambigua* Cham. et Sch., *Dicentra cucularia* (L.) Bernh., *Dicentra pusilla* Sieb et Zucc., *Argemone mexicana* L., *Eschscholtzia californica* Cham., *Sanguinaria canadensis* L., *Bacconia cordata* Willd. (*Macleya cordata*), *Adlumia cirrhosa* Rap., *Glaucium luteum* Scop., *Fumaria officinalis* L., *Stylophorum diphyllum* Nutt., *Bacconia frutescens* L., *Glaucium corniculatum* Curt., *Corydalis sempervirens* (L.) Pers., *Dicentra canadensis* Walp., *D. eximi* (Ker.) Torr., *D. oregana* Eastwood., *Corydalis aurea* Willd., *Fumaria Vaillanti* Loisl., *Glaucium fimbrilligerum* Boiss и др.

Протопин — самый распространенный алкалоид в семействе маковых — *Papaveraceae*; почти нет ни одного растения этого семейства, в котором он бы отсутствовал. Обычно количество его очень мало; наиболее богатым растением является *Dicentra spectabilis* L., содержащая около 1% протопина.

Строение протопина было выяснено Перкиным; он же осуществил и синтез этого алкалоида.

Физические свойства

Протопин кристаллизуется в двух формах, а именно: в виде прозрачных, моноклинических призм, темп. пл. 210—211° (исправ.), и в виде бородавчатых агрегатов, темп. пл. 205—206° (исправ.). Оптически неактивен.

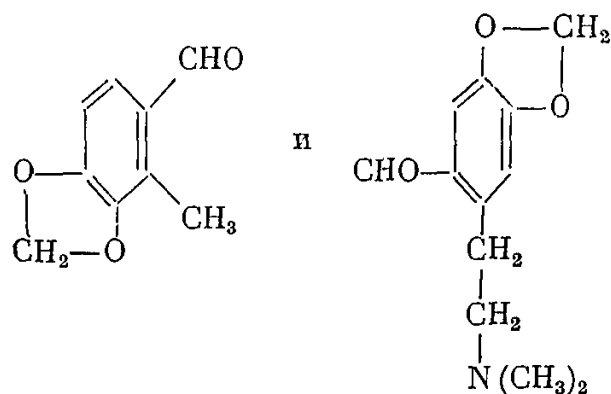
Нерастворим в воде и щелочах, трудно растворим в спирте, эфире, бензоле, легко растворим в хлороформе.

Химические свойства и строение

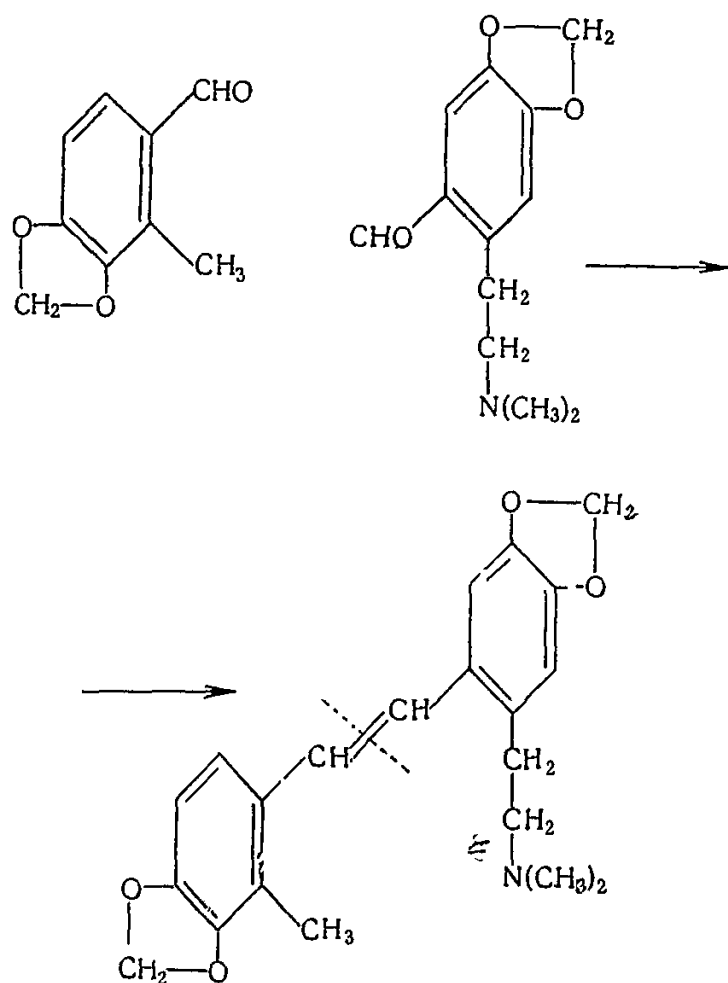
По химическим свойствам протопин очень близок к криптопину; подобно последнему, он является третичным основанием, имеющим N-метильную группу; четыре атома кислорода паходятся в нем в виде двух метилендиокси-групп, а пятый атом кислорода находится в виде кетогруппы.

Свойства протопина весьма похожи на свойства криптопина. Так, например, при восстановлении его получается дигидрокриптопин, имеющий спиртовый характер и отщепляющий воду с образованием ангидропротопина.

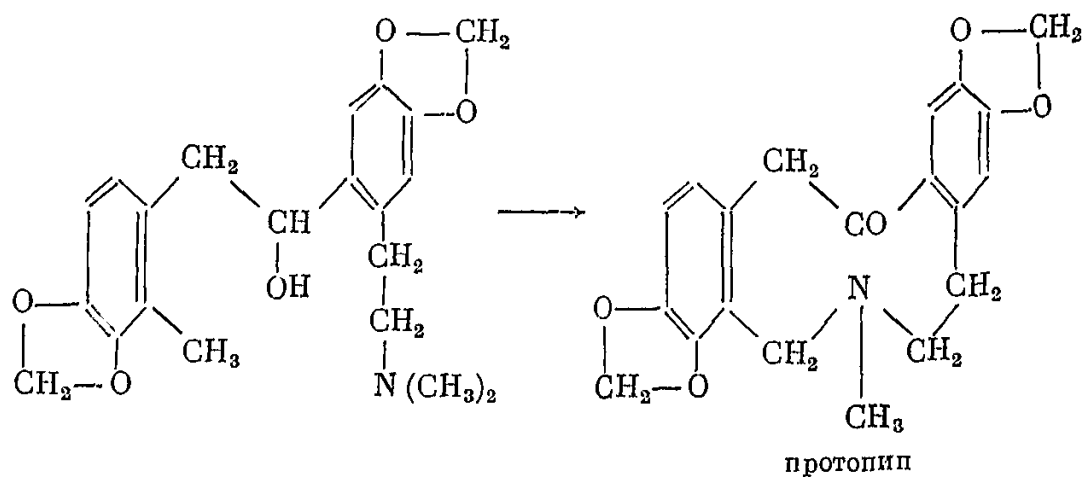
При распаде иодметилата протопина по Эмде происходит присоединение четырех атомов водорода, и получается вещество, пазываемое тетрагидро-дес-N-метилпротопином. Это основание, имеющее спиртовый характер, легко теряет одну молекулу воды с образованием ангидротетрагидро-дес-N-метилпротопина. Последний дает при окислении по месту двойной связи известные вещества, а именно: метилпиперонал и N-метилгидрастинин



Переходя от этих веществ к формуле ангидротетрагидро-дес-N-метил-протопина, мы видим, что последний должен иметь строение

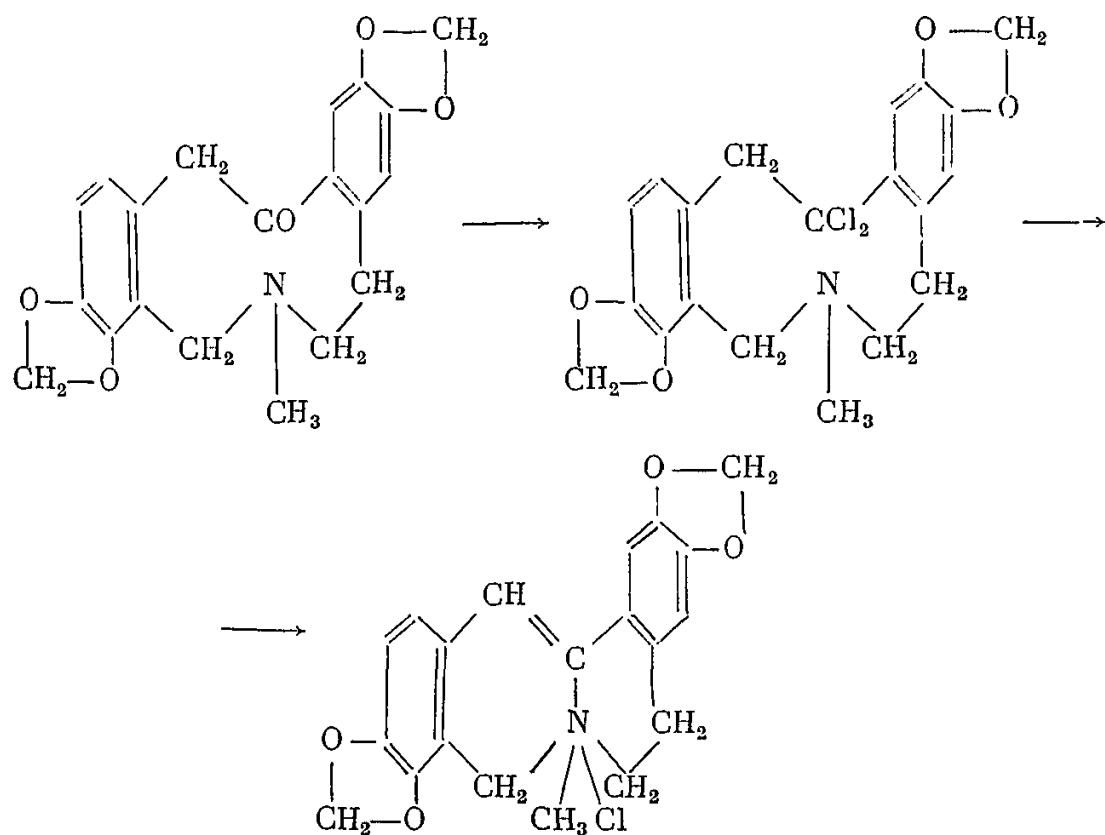


Аналогично тому, что мы имели в случае криптопина, переход от этого продукта распада к самому протопину может быть выражен схемой



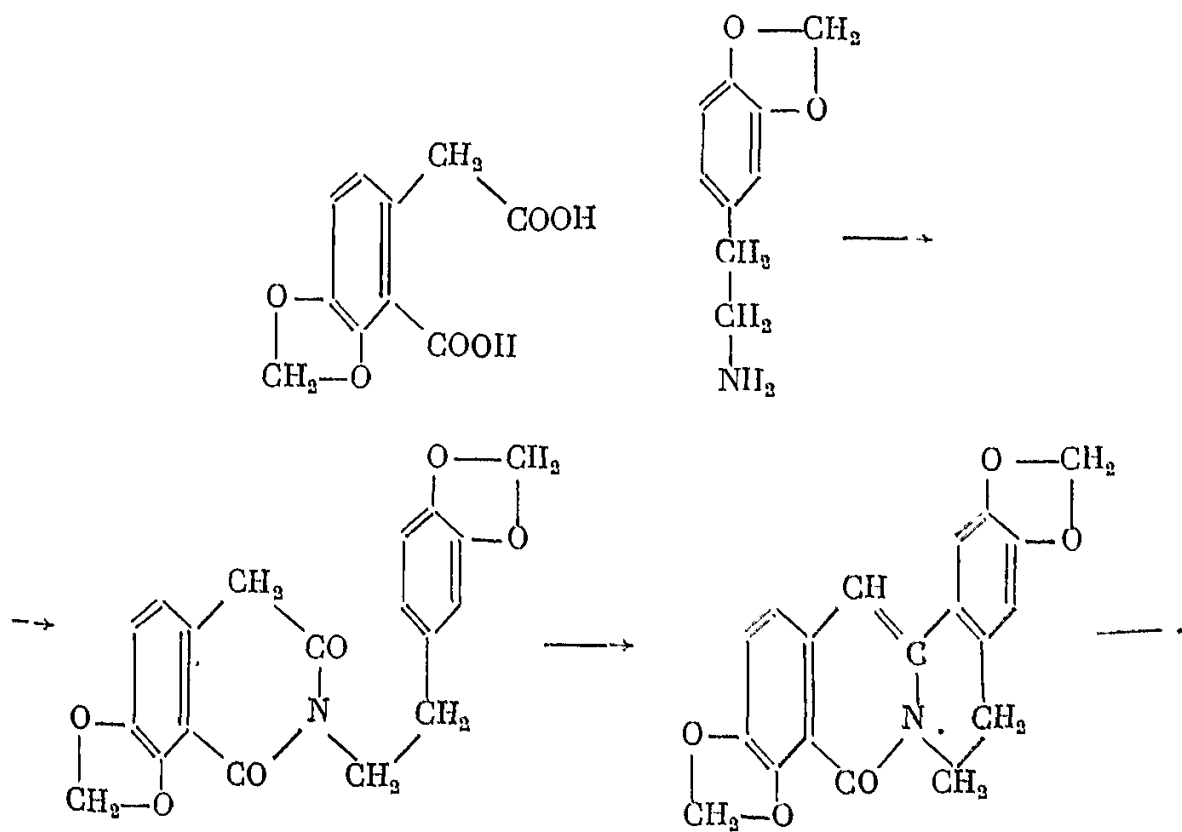
Протопин, таким образом, имеет строение, совершенно аналогичное криптопину, и отличается от последнего только тем, что вместо двух метоксильных групп мы имеем в нем вторую метилendioкси-группу.

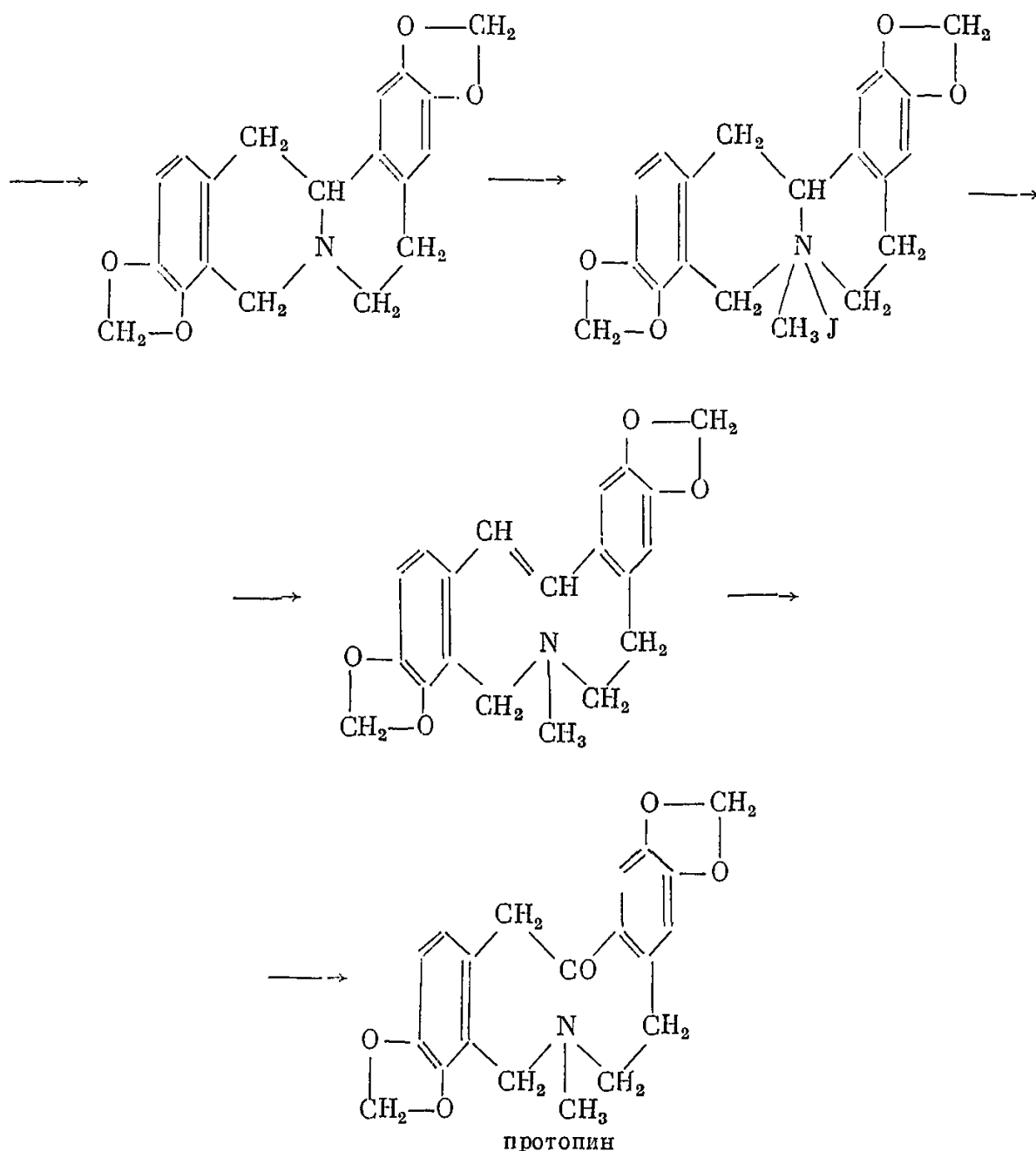
Эта близкая аналогия проявляется также в способности протопина переходить под действием PCl_5 в четвертичный изопротопинхлорид



При этом путем интрамолекулярного алкилирования происходит переход 10-членного кольца в систему двух 6-членных колец и образование структуры берберинового типа.

Это строение было подтверждено синтезом (1926), проведенным аналогично синтезу криптопина





4. АЛЛОКРИПТОПИН $C_{21}H_{23}O_5N$

Этот алкалоид был впервые выделен из чистотела большого — *Chelidonium majus* L. и описан под названием β -гомохелидонина; в этом же растении была найдена вторая форма (стереоизомерная или полиморфная) этого основания, названная γ -гомохелидонинном. Ввиду того что это вещество не есть гомолог хелидонина (имеющего состав $C_{20}H_{19}O_5N$), а по своему строению очень близко к криптопину, Гадамер предложил назвать его аллокриптопином (α - и β -формы).

Кроме *Chelidonium majus* L., он был найден в следующих растениях семейства маковых — *Papaveraceae*: *Sanguinaria canadensis* L., *Macleaya cordata*, *Eschscholtzia californica* Cham., *Adlumia cirrhosa* Rap., *Bocconia cordata* Willd., *B. frutescens* L., *Corydalis aurea* Willd., *C. caseana*, A. Gray, *C. cheilantheifolia* Hemsl., *C. ophiocarpa* Hook., *C. scouleri* H.K., *C. ternata* Nakai, *Dicentra oregana* Eastwood., *D. cucullaria* (L.) Bernh., *Glaucium fimbriigerum* Boiss, *Hunnemannia fumariaefolia* Sweet., *Argemone hispida*, а также в растении *Xanthoxylon brachyacanthum* F. Müll. (сем. рутовых — *Rutaceae*).

Физические свойства

α -Форма аллокриптопина кристаллизуется из уксусноэтилового эфира в призмах, темп. пл. 159—160°. Оптически неактивен. Трудно растворим в спирте и бензоле, легко растворим в хлороформе, дает хорошо кристаллизующиеся соли, например: хлораурат, темп. пл. 187°, и два иодметилата, темп. пл. 185 и 211°.

β -Форма аллокриптопина кристаллизуется из спирта с $1/2$ C_2H_5OH , темп. пл. 170—171° (высушен.). Дает хлораурат, темп. пл. 192°, и хлоргидрат, темп. пл. 175°. Оптически неактивен.

Химические свойства и строение

В настоящее время выяснено, что α - и β -формы аллокриптопина являются стереоизомерами. Аллокриптопин — слабое, третичное основание, содержащее группы $>NCH_3$. Два атома кислорода находятся в виде метоксильных групп, а два — в виде метилendioкси-группы. Пятый кислородный атом находится в нем в виде карбонильной группы, так как при восстановлении аллокриптопин дает дигидроаллокриптопин, имеющий характер спирта.

Развертывая формулу аллокриптопина в виде $C_{18}H_{15}NO(OCH_3)_2(O_2CH_2)$, мы убеждаемся, что она совершенно аналогична формулам криптопина и протопина

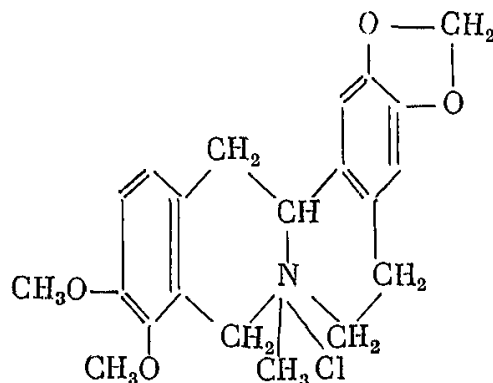
криптопин $C_{18}H_{15}NO(OCH_3)_2(O_2CH_2)$;

протопин $C_{18}H_{15}NO(O_2CH_2)_2$.

Это наводит на мысль о близости структуры этих алкалоидов и подтверждается полной аналогией всех реакций этих трех веществ.

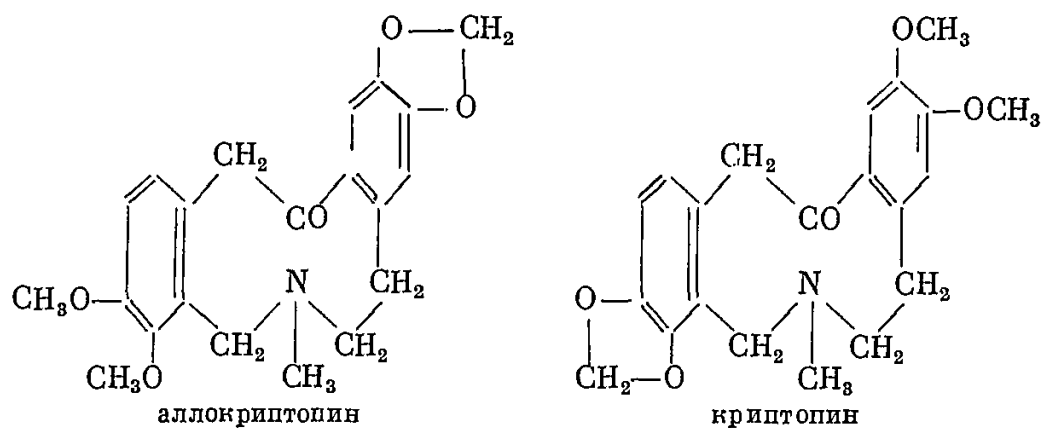
Так, подобно криптопину и протопину, аллокриптопин претерпевает при действии $POCl_3$ чрезвычайно характерный переход в изоаллокриптопинхлорид, имеющий четвертичный характер.

Подвергая дигидроаллокриптопин действию $POCl_3$, было получено соответствующее четвертичное изосоединение, оказавшееся идентичным с хлорметилатом тетрагидроберберина

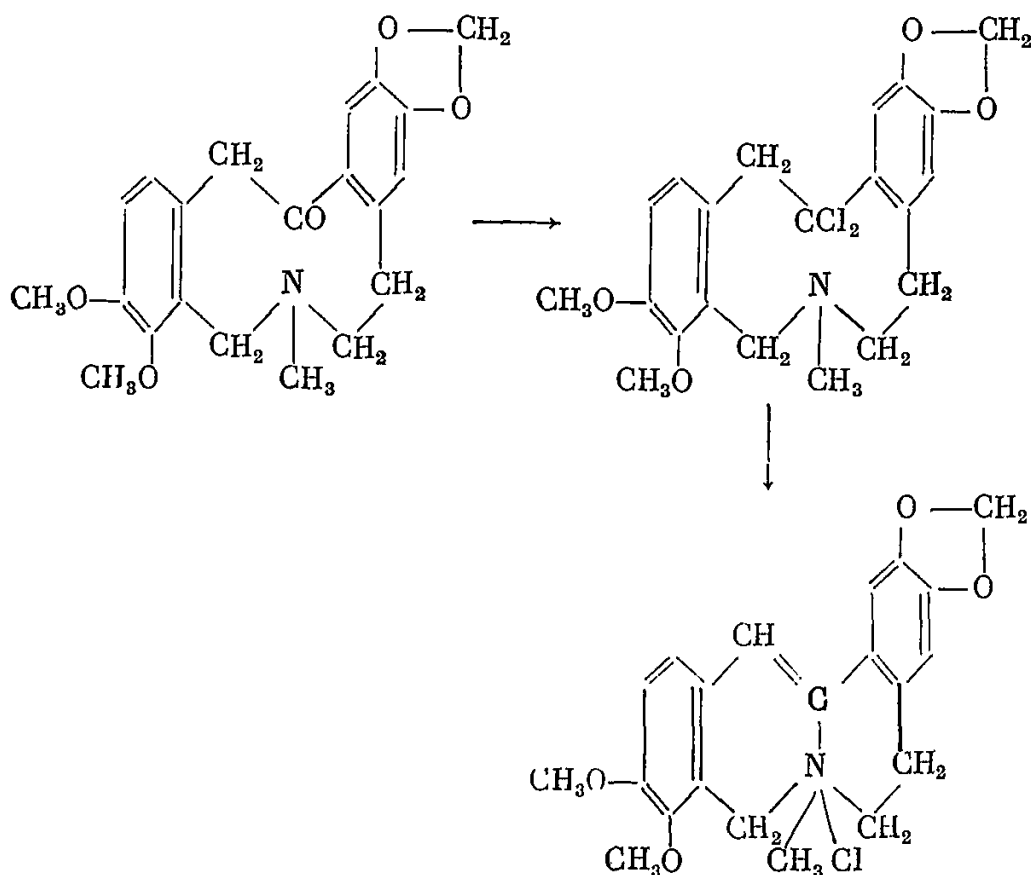


Этот факт устанавливает близкую структурную связь между берберином и аллокриптопином и доказывает, что расположение замещающих групп в обоих алкалоидах одно и то же.

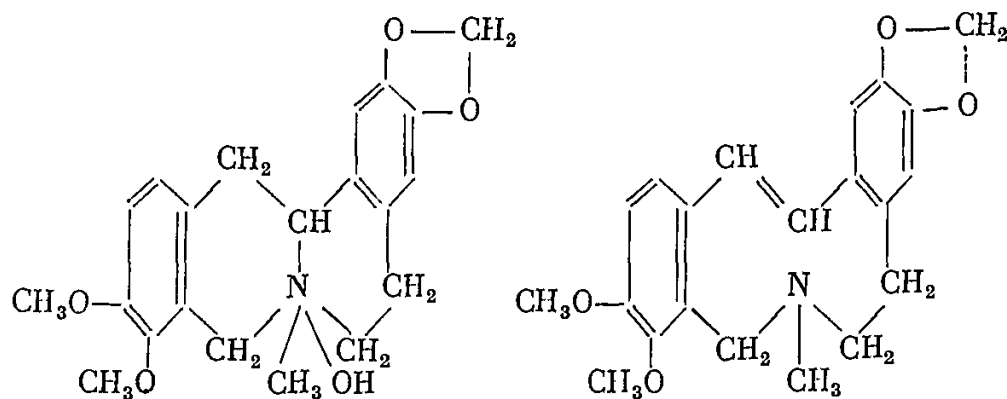
С другой стороны, принимая во внимание полную аналогию всех превращений аллокриптопина и криптопина, мы вправе приписать первому такое же строение (с 10-членным кольцом), какое мы доказали для второго. Таким образом, аллокриптопин является криптопином, в котором метоксильная и диоксиметиленовая группы поменялись местами



Переход аллокриптопина в ряд берберина изображается следующей схемой:

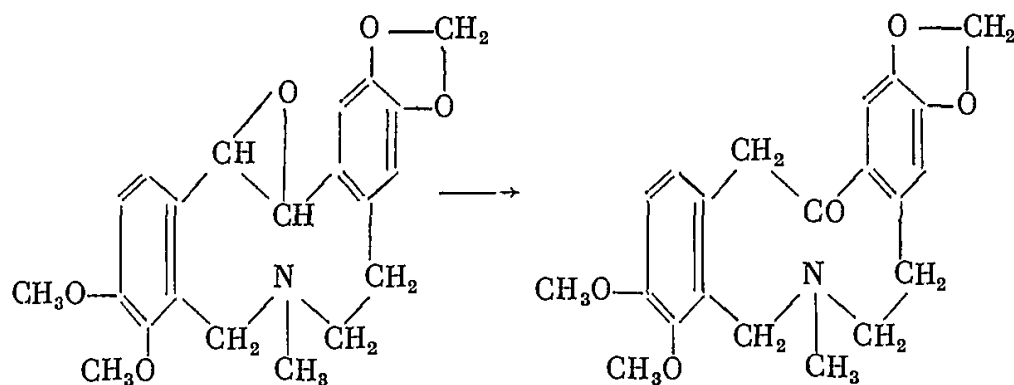


Синтез аллокриптопина. Этот синтез был осуществлен путем обратного перехода от берберина к аллокриптопину. При нагревании четвертичного основания метилтетрагидроберберина с ним происходит гофманский распад по указанной ниже схеме с разрывом двух шестичленных колец:



При окислении этого вещества по методу Прилежаева надбензойной кислотой образуется соответствующая окись (присоединение кислорода

к двойной связи), которая при нагревании изомеризуется в кетон, идентичный с аллокриптопином

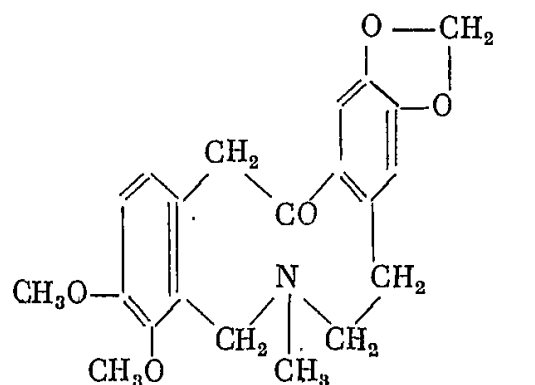


5. ГУННЕМАННИН $C_{20}H_{21}O_5N$

Гуннеманнин выделен в 1942 г. [1] из *Hunnemannia fumariaefolia* Sweet. (сем. маковых).

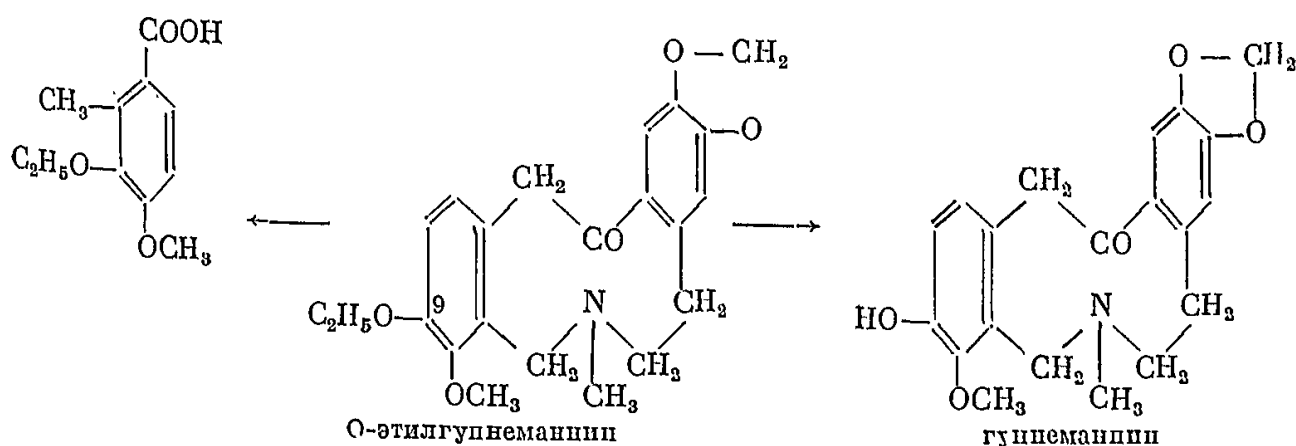
Физические и химические свойства и строение

Гуннеманнин оптически неактивен, плавится при 209° . Содержит метоксильную, фенольную гидроксильную и метилендиокси-группы. Развернутая его формула $C_{18}H_{15}ON(OH)(OCH_3)(CH_2O_2)$. С диазометаном он превращается в α -аллокриптопин. Следовательно, гуннеманнин представляет собой деметилированный α -аллокриптопин, в котором вместо метоксильной группы находится гидроксильная



О-метилгуннеманнин (α -аллокриптопин)

Положение фенольной гидроксильной группы было установлено на основании изучения продуктов распада О-этилгуннеманнина по методу Перкина, примененного для криптопина. Полученная при этом 2-метил-3-этоксип-4-метоксибензойная кислота указывает на то, что этоксильная и, следовательно, гидроксильная группы находятся в положении 9.



Л и т е р а т у р а

1. R. M a n s k e, L. M a r i o n, A. L e d i n g h a m. J. Am. Chem. Soc., 64, 1659 (1942).

6. КОРИКАВИН И КОРИКАВАМИН $C_{21}H_{21}O_5N$

К о р и к а в и н был открыт Фрейндом и Йозефи в 1893 г., а к о р и к а в а м и н — Гадамером в 1902 г. в клубнях *Corydalis cava* (Mill.) Schweig. et Körte.

Физические свойства

К о р и к а в а м и н — кристаллизуется в ромбических призмах, темп. пл. 149° , $[\alpha]_D = +166,6^\circ$ ($CHCl_3$); при нагревании он переходит в неактивный корикавин.

К о р и к а в и н — образует бесцветные кристаллы, легко желтеющие на воздухе. Оптически неактивен, темп. пл. $216—217^\circ$. Трудно растворим в спирте, легко растворим в хлороформе.

В эфире, в аморфном, свежесажженном состоянии легко растворим; кристаллическое же основание в нем нерастворимо.

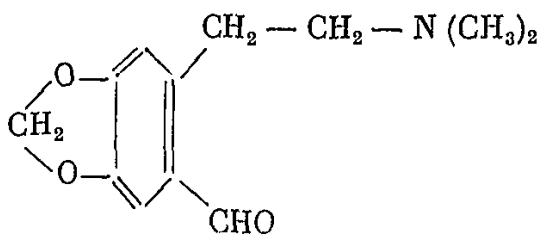
Химические свойства и строение

Оба алкалоида представляют собою слабые третичные основания и содержат группу NCH_3 . Четыре кислородных атома находятся в виде двух метилendioкси-групп, тогда как пятый имеет кетонный характер. При восстановлении получается вещество спиртового характера. Дают хорошо кристаллизующиеся соли; из солей корикавамина трудной растворимостью отличается роданид.

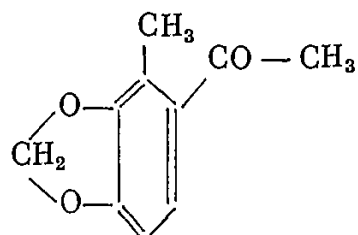
Строение корикавина и корикавамина. Так как оптически активный корикавамин при нагревании превращается в неактивный корикавин, то эти два вещества, вероятно, являются стереоизомерами, т. е. корикавин есть рацемический корикавамин.

По своему составу корикавин отличается от протопина на CH_2 -группу, т. е. является его гомологом. Общие его свойства очень близки к свойствам протопина и других аналогичных алкалоидов. Так, например, при действии $POCl_3$ корикавин, подобно протопину, переходит в четвертичный изохлорид. Выяснение структуры было проведено следующим образом. Метосульфат корикавина дал при распаде по Эмде тетрагидро-дес-N-метилкорикавин, в котором кетонная группа исходного основания восстановилась в спиртовый гидроксил. Это вещество легко отщепляет воду с образованием ненасыщенного ангидротетрагидро-дес-N-метилкорикавина, который был подвергнут окислению по месту двойной связи. При этом получились следующие продукты распада:

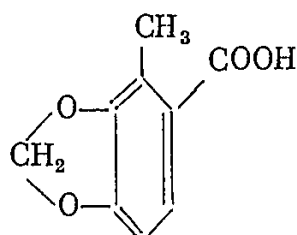
1) N-метилгидрастинин



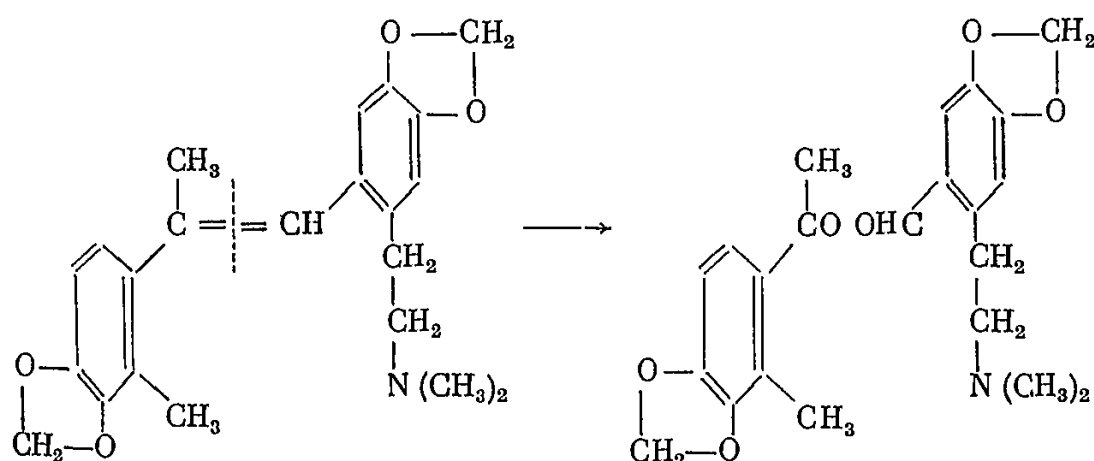
и 2) кетон $C_{10}H_{10}O_3$, идентичный с 2-метил-3-ацетопипероном



и дающий при дальнейшем окислении метилпиперониловую кислоту

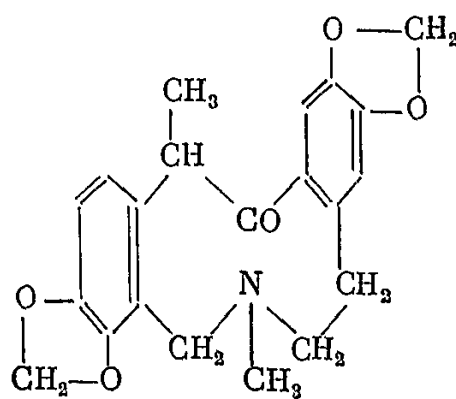


Принимая во внимание, что эти продукты распада образовались путем разрыва по месту двойной связи, мы можем реконструировать формулу ангидротетрагидро-дес-N-метилкорикавина следующим образом:



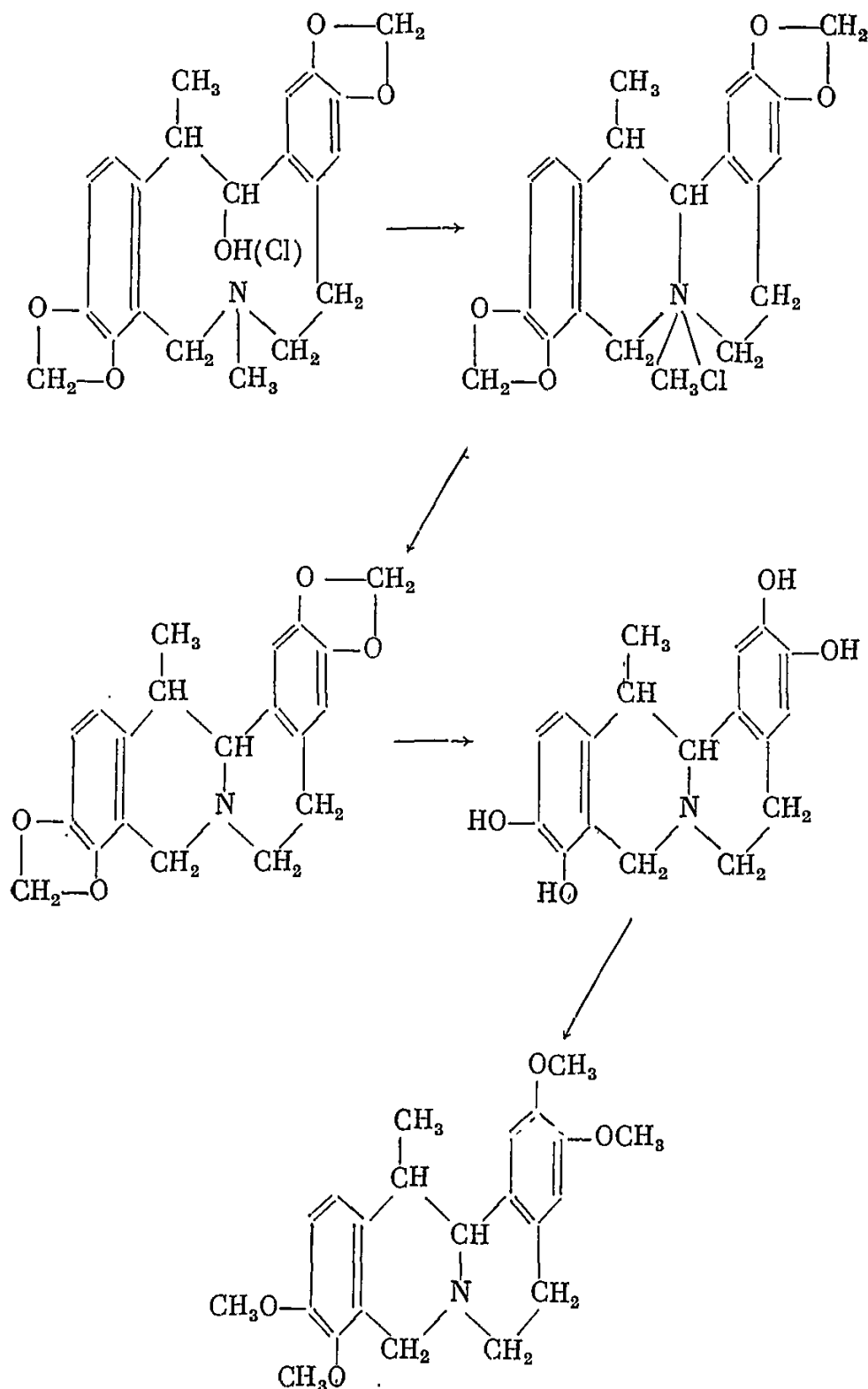
Принимая во внимание близость свойств корикавина и протопина, мы можем сделать вывод, что оба алкалоида имеют одно и то же расположение замещающих групп и одинаковый основной скелет, так что все их различие заключается в наличии лишней метильной группы в молекуле корикавина.

Строение последнего изображается поэтому формулой



Исходя из этой структуры, удалось установить интересный переход от корикавина к коридалину. Дигидрокорикавин легко переходит в хлорид четвертичного изосоединения (принадлежащего уже к коридалиновому типу).

Из последнего путем отщепления CH_3Cl было получено соответствующее третичное основание, которое омылялось в тетрафенольное производное; последнее при метилировании дало коридалин



7. КОРИКАВИДИН $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}$

Корикавидин был открыт Гадамером в 1911 г. в клубнях *Corydalis cava* (Mill.) Schweig et Körte, которые содержат его в очень небольшом количестве.

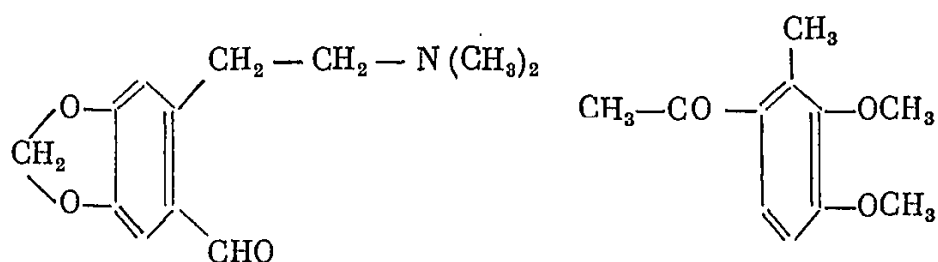
Физические свойства

Корикавидин кристаллизуется из хлороформа с одной молекулой растворителя в виде прозрачных кристаллов, выветривающихся на воздухе, темп. пл. $212-213^\circ$, $[\alpha]_D = +203^\circ$ (CHCl_3). При нагревании переходит в оптически неактивную форму, темп. пл. $193-195^\circ$.

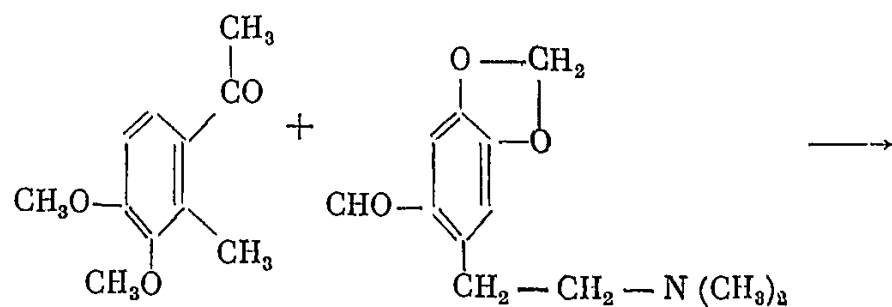
Химические свойства и строение

Корикавидин — слабое, третичное основание, содержащее $>\text{NCH}_3$ -группу. Два атома кислорода находятся в нем в виде метоксильных групп, два — в виде метилendioкси-группы, а пятый — в виде кето-группы. При восстановлении он дает дигидрокорикавидин, имеющий спиртовый характер и под действием POCl_3 переходящий в хлорид четвертичного изооснования, в чем сказывается его сходство с криптопином и прочими алкалоидами этого ряда¹.

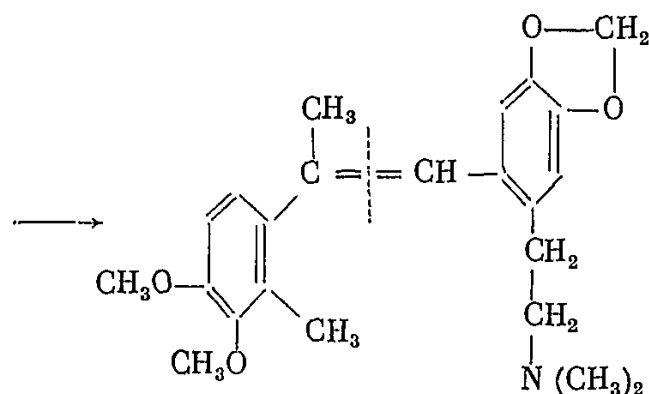
Строение корикавидина. Сравнивая формулы корикавидина $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_5\text{N}$ и криптопина $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{O}_5\text{N}$, мы видим, что они отличаются на $-\text{CH}_2$ -группу. Это обстоятельство наводит нас на мысль, что корикавидин, может быть, является метилированным производным криптопина, подобно тому как корикавин есть метилированный протопин. Правильность этого предположения была доказана путем следующих реакций распада. При разложении метосульфата корикавидина по Эмде происходит одновременно разрыв кольца и восстановление кето-группы во вторичноспиртовую группу с образованием тетрагидро-дес-N-метилкорикавидина. Это вещество легко отщепляет одну молекулу воды с образованием ненасыщенного тетрагидро-ангидро-дес-N-метилкорикавидина. При окислении последнего по месту двойной связи были получены N-метилгидрастинин и 2,3-диметокси-6-ацетотолуол



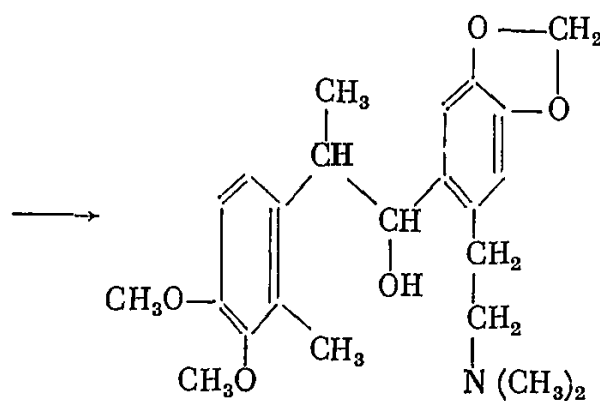
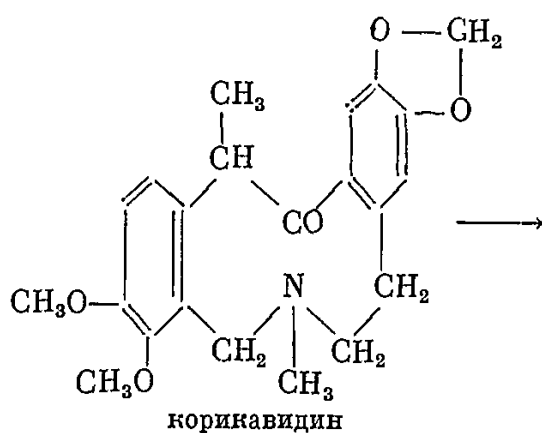
Реконструируя из этих двух остатков формулу ненасыщенного ангидро-основания, из которого они получились путем разрыва двойной связи, мы приходим к формуле



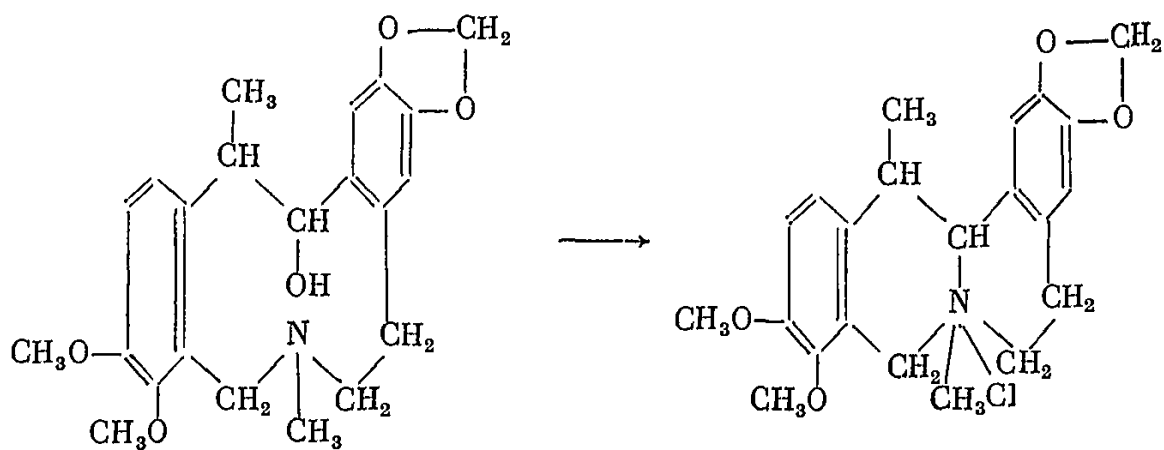
¹ В отличие от прочих алкалоидов этой группы сам корикавидин с POCl_3 не дает четвертичного изоосоединения.



Принимая во внимание, что корикавидин должен иметь скелет, аналогичный скелету протопина и криптопина, приходим к следующим формулам для тетрагидро-дес-N-метилкорикавидина и самого корикавидина:



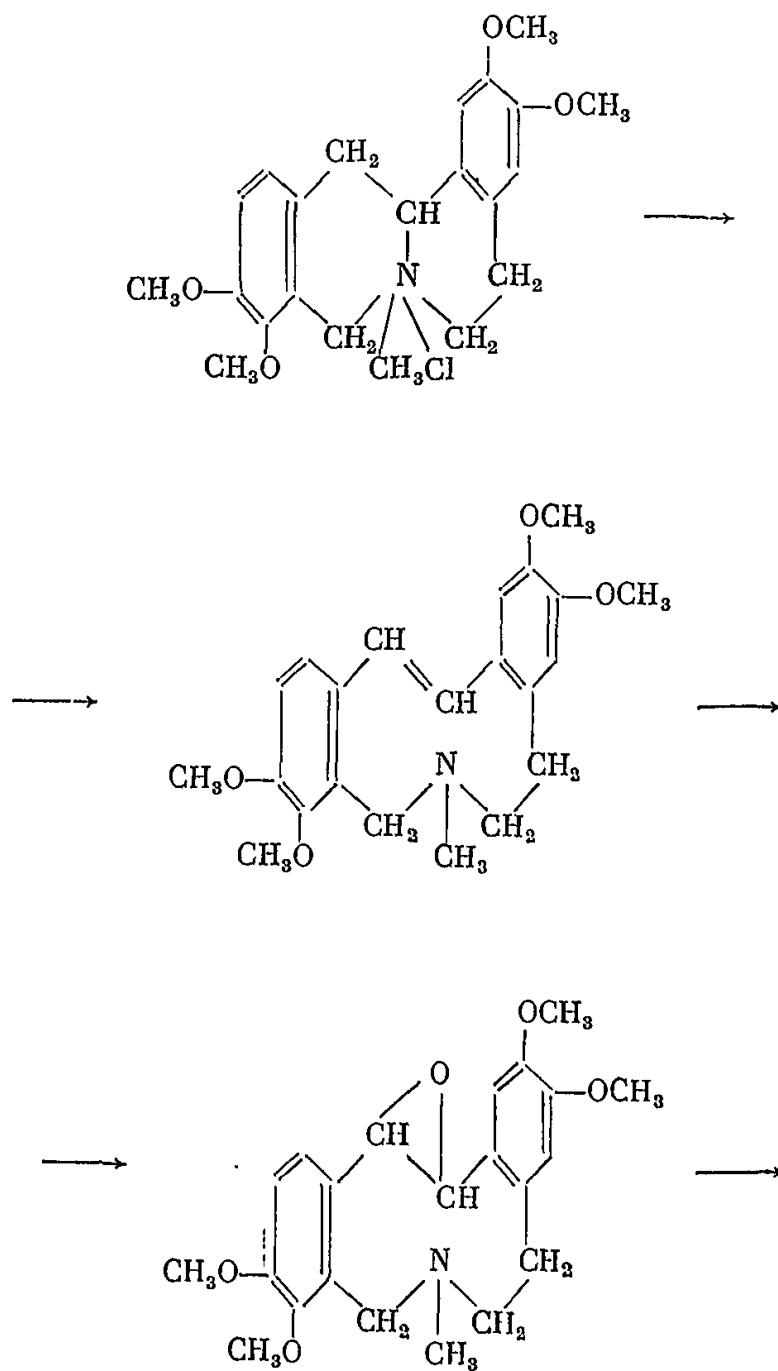
Переход к ряду берберина изображается следующим образом:

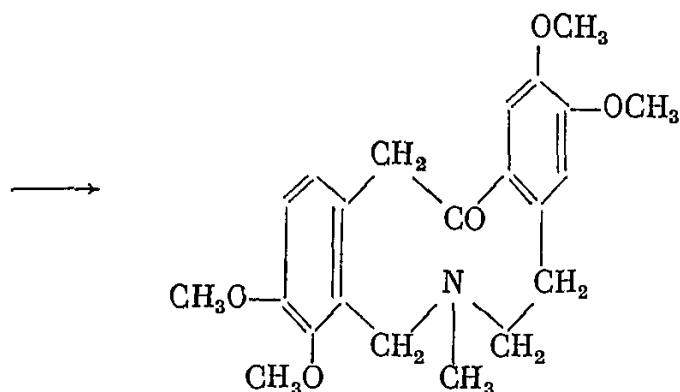


8. КРИПТОПАЛЬМАТИН $C_{22}H_{27}O_5N$

Хотя это вещество и не было до сих пор найдено в природе, однако считаю нужным указать здесь на его синтез, так как он представляет собой интересный переход от пальматина, т. е. алкалоида диизохинолинового типа, к веществу с 10-членным кольцом типа протопина. Весьма вероятно, что это вещество будет рано или поздно найдено в каком-либо растении подобно тому, как синактин, полученный сначала синтетически, был затем открыт в *Sinomenium acutum* Rehd. and Wils. Синтез криптопальматина, сделанный Перкинсом и его сотрудниками, проходит через следующие стадии.

Гофманский распад иодметилата тетрагидропальматина дает два изомерных дес-основания, одно из которых при окислении пербензойной кислотой дало соответствующий оксид, который при действии кислот легко переходит в соответствующий кетон, названный криптопальматином





Фармакологические свойства

К р и п т о п и н — у теплокровных животных вызывает возбуждение нервной системы, повышение рефлексорной возбудимости, судороги. Дыхание сначала возбуждается, затем парализуется. Расслабляет гладкую мускулатуру, напоминая действие папаверина, но менее активен.

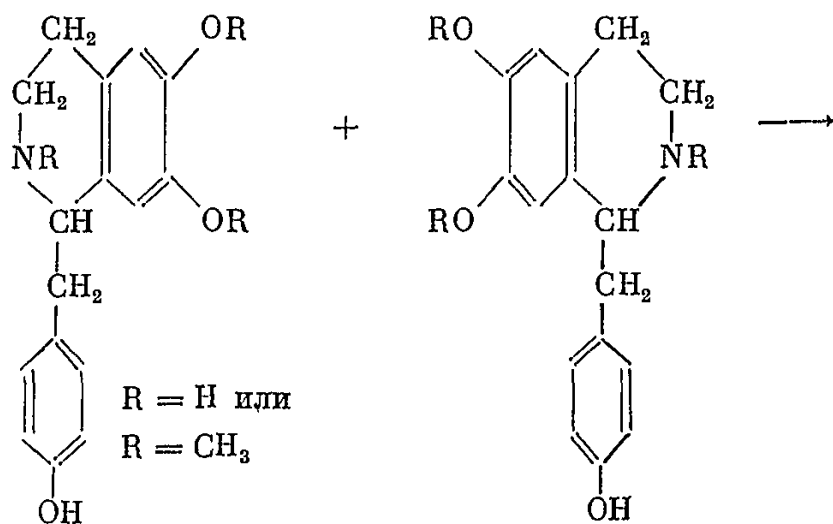
П р о т о п и н — снижает кровяное давление, замедляет сердечную деятельность. Обладает слабым анестезирующим действием.

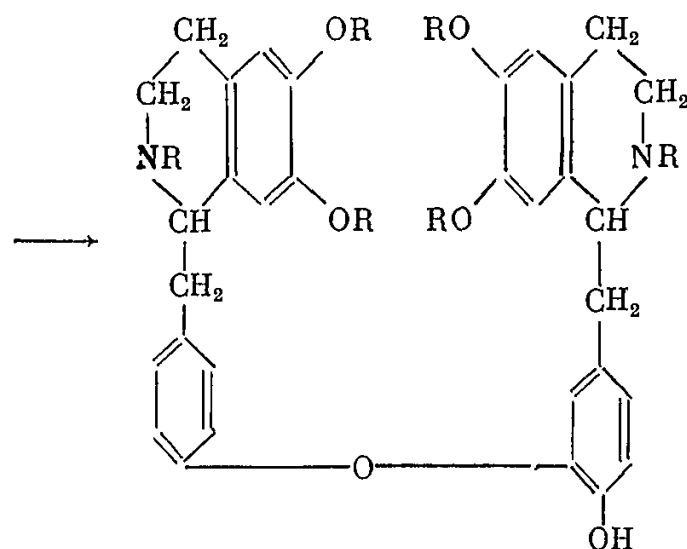
А л л о к р и п т о п и н (α -фагарин) — уменьшает возбудимость сердечной мышцы; предложен в последнее время в качестве заменителя хинидина. Аллокриптопин обладает также местными анестезирующими свойствами.

К о р и к а в и н и **к о р и к а в а м и н** — вызывают у теплокровных животных возбуждение нервной системы, повышение рефлексорной возбудимости, эпилептические судороги. Усиливают слезо- и слюноотделение.

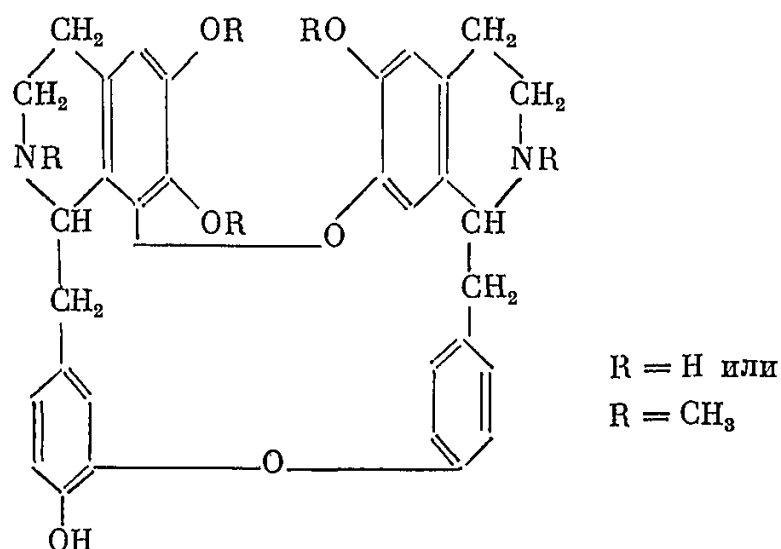
IX. ЭФИРООБРАЗНЫЕ БИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВАНИЯ

Алкалоиды этой группы заключают своеобразную группировку эфирного характера, построенную из двух молекул тетрагидробензилизохинолина. Такое соединение двух молекул, возможно, происходит при дегидрировании двух молекул коклаурина или норкоклаурина по шести различным типам. В даурицине, магнолине и магнолаmine обе молекулы коклаурина связаны между собой посредством кислородного атома по схеме

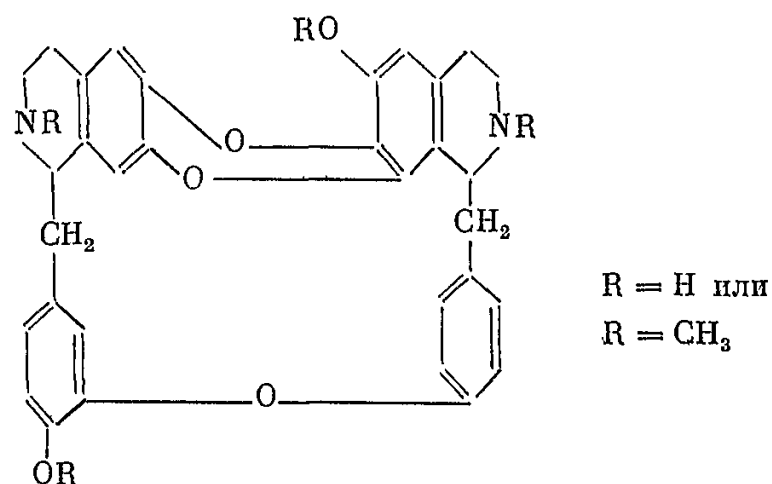




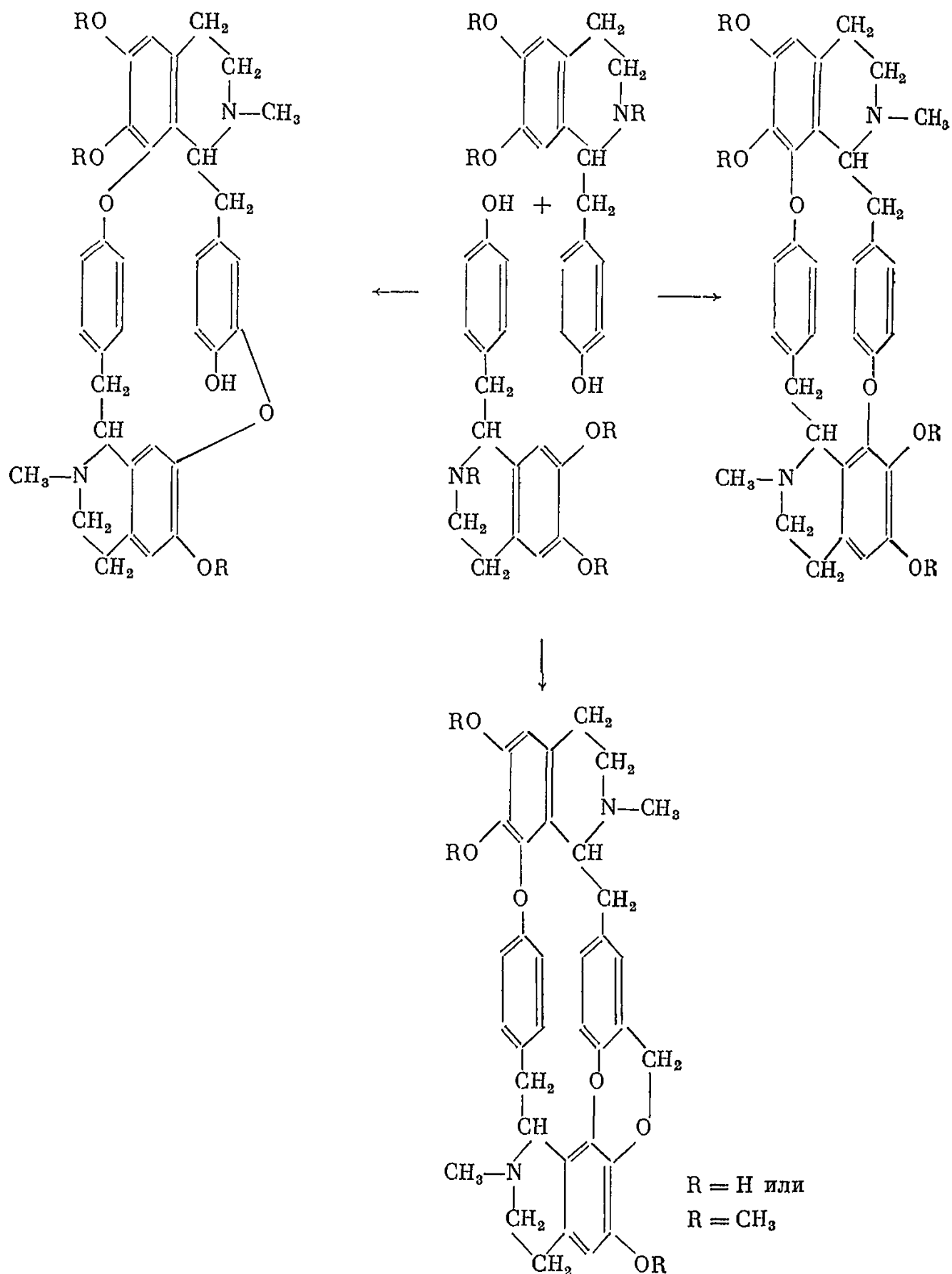
В оксиакантине, бербамина, репандине, тетрандрине и др. эти молекулы связаны между собой двумя кислородными атомами



В трилобине, изотрилобине, менизарине и др. обе группы связаны между собой посредством трех кислородных атомов



В хондродендрине, изохондродендрине, инсуларине и др. мы имеем другой тип соединений обеих молекул коклаурина



Алкалоиды этого типа особенно распространены среди растений семейства луносемянниковых — *Menispermaceae*. Строение этих веществ окончательно еще не выяснено во всех деталях. При их исследовании шли, в общих чертах, теми же путями, как при изучении бензилизохинолиновых алкалоидов, а именно: путем гофманского распада и окисления получающихся при этом веществ. Общие свойства этих алкалоидов повторяют, таким образом, знакомые нам свойства бензилизохинолиновых оснований, усложненные благодаря их бимолекулярному характеру.

1. ДАУРИЦИН $C_{38}H_{44}O_6N_2$

Даурицин был выделен Кондо и Нарита в 1927 г. из стеблей и корней луносемянника даурского — *Menispermum dahuricum* DC. (сем. *Menispermaceae*), встречающегося в Японии и Корее.

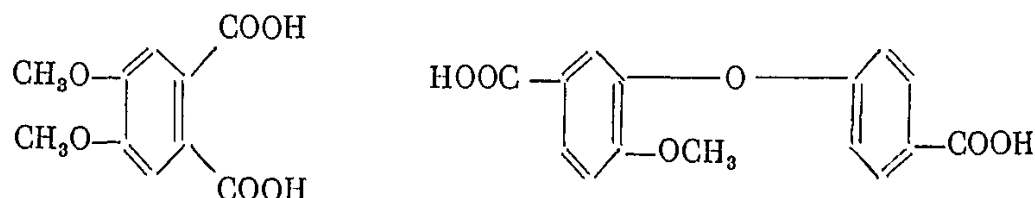
Физические свойства

Даурицин представляет собой желтое, аморфное вещество, темп. пл. 115° , $[\alpha]_D = -139,0^\circ$. Растворим в спирте, ацетоне и бензоле; легко растворим в эфире в свежесозданном состоянии; при стоянии становится трудно растворимым.

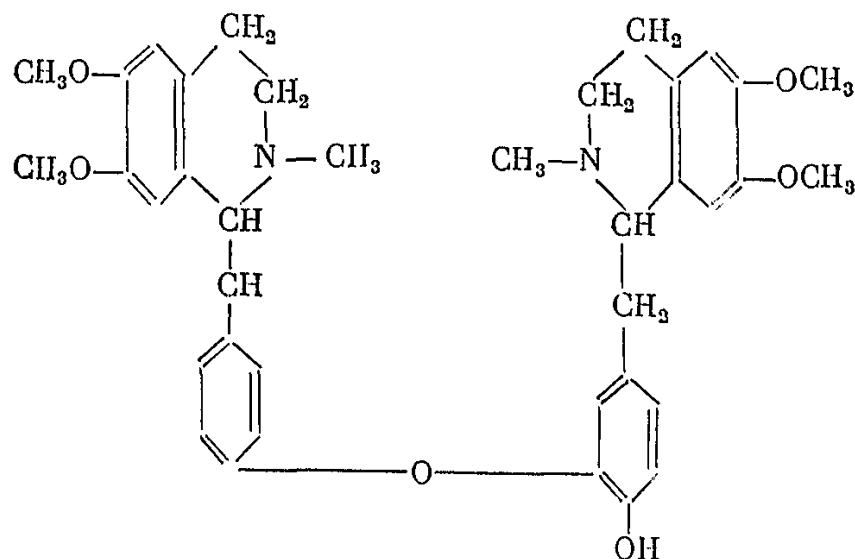
Химические свойства и строение

Двутретичное основание: дает диiodметилат, темп. пл. 204° . Четыре кислородных атома находятся в нем в виде метоксильных групп, один — в виде свободной фенольной гидроксильной группы и один — в виде эфирной группы.

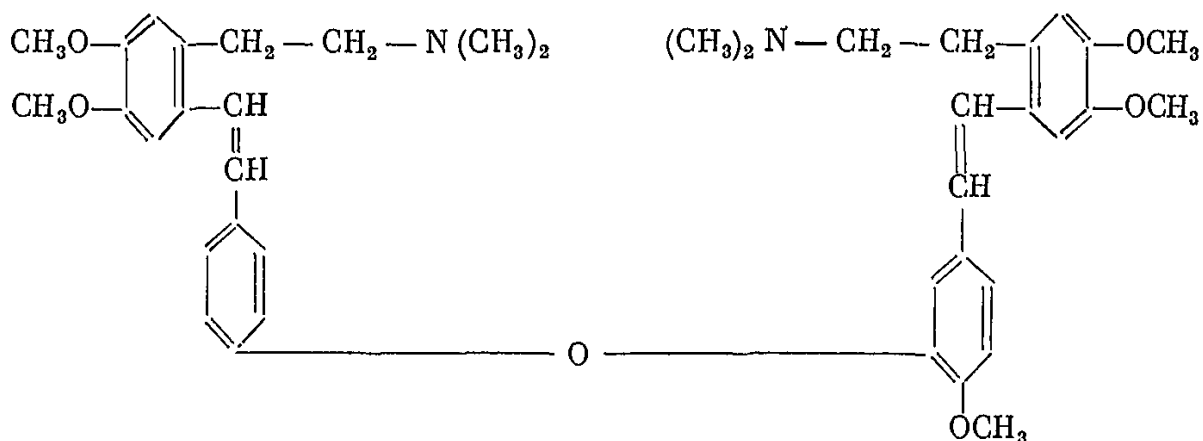
Строение даурицина. При гофманском распаде метилированного даурицина после второй стадии получились два изомерных безазотистых вещества. При окислении последних перманганатом получились м-гемипиновая и 4-метокси-3,4-дифенилоксид-1-1'-дикарбоновая кислота, идентичная с кислотой, полученной при распаде оксикантина, бербамина и других алкалоидов этой группы, описанных далее.



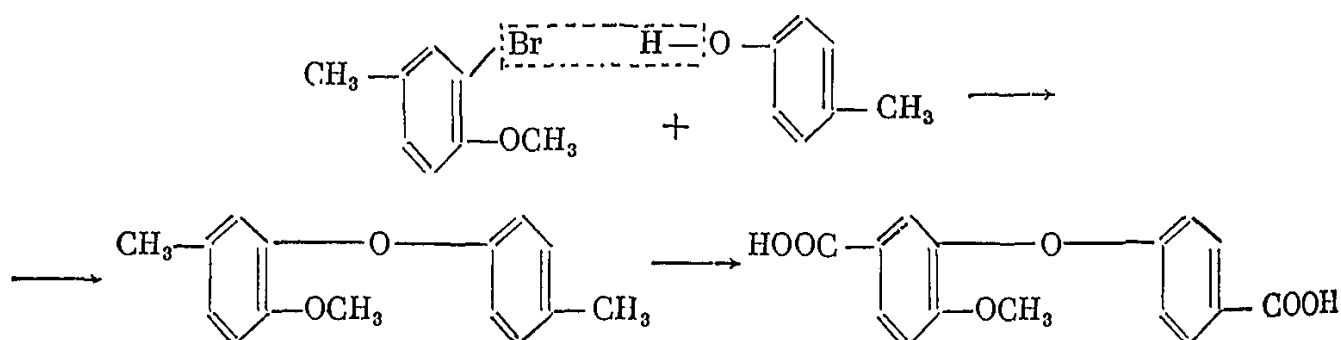
Строение даурицина выражается формулой



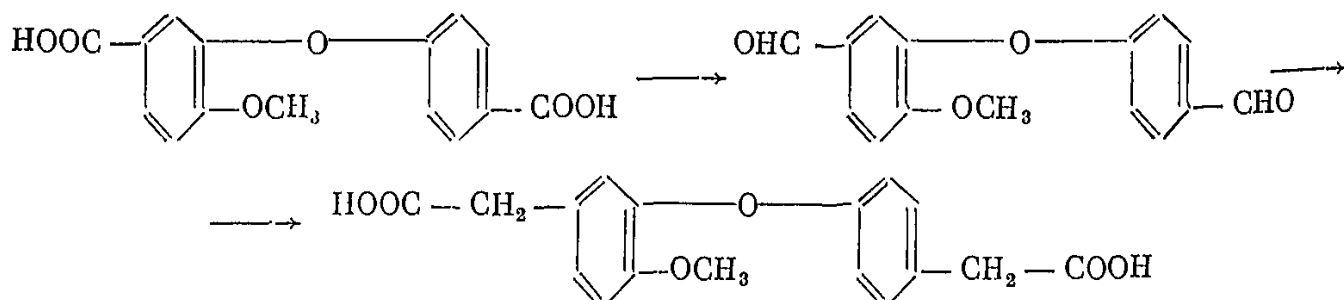
которая была доказана путем синтеза дес-N-метилдаурицина, являющегося хорошо кристаллизующимся веществом, темп. пл. 115° , и имеющего следующее строение:



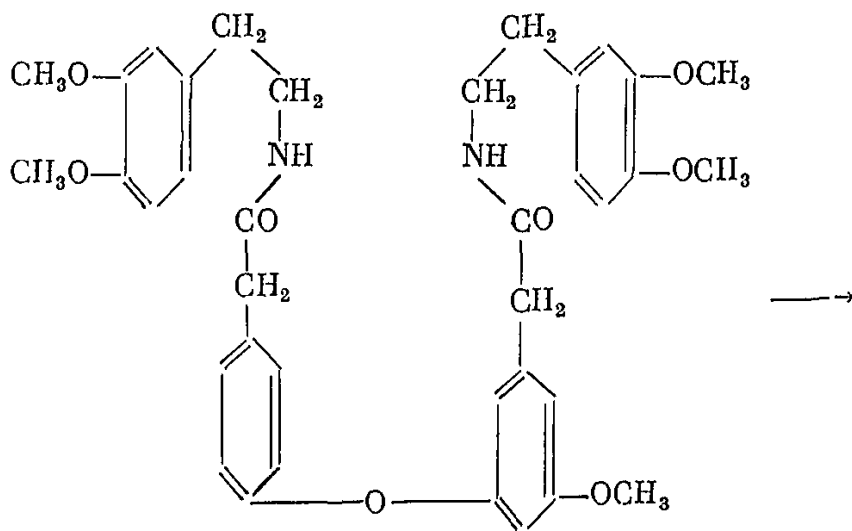
Этот синтез был проведен следующим путем. Из п-крезола и метилового эфира м-бромпаракрезола был получен 6-метокси-3-4-дитолиловый эфир, который дал при окислении 6-метоксидифенилоксид-3-4-дикарбоновую кислоту

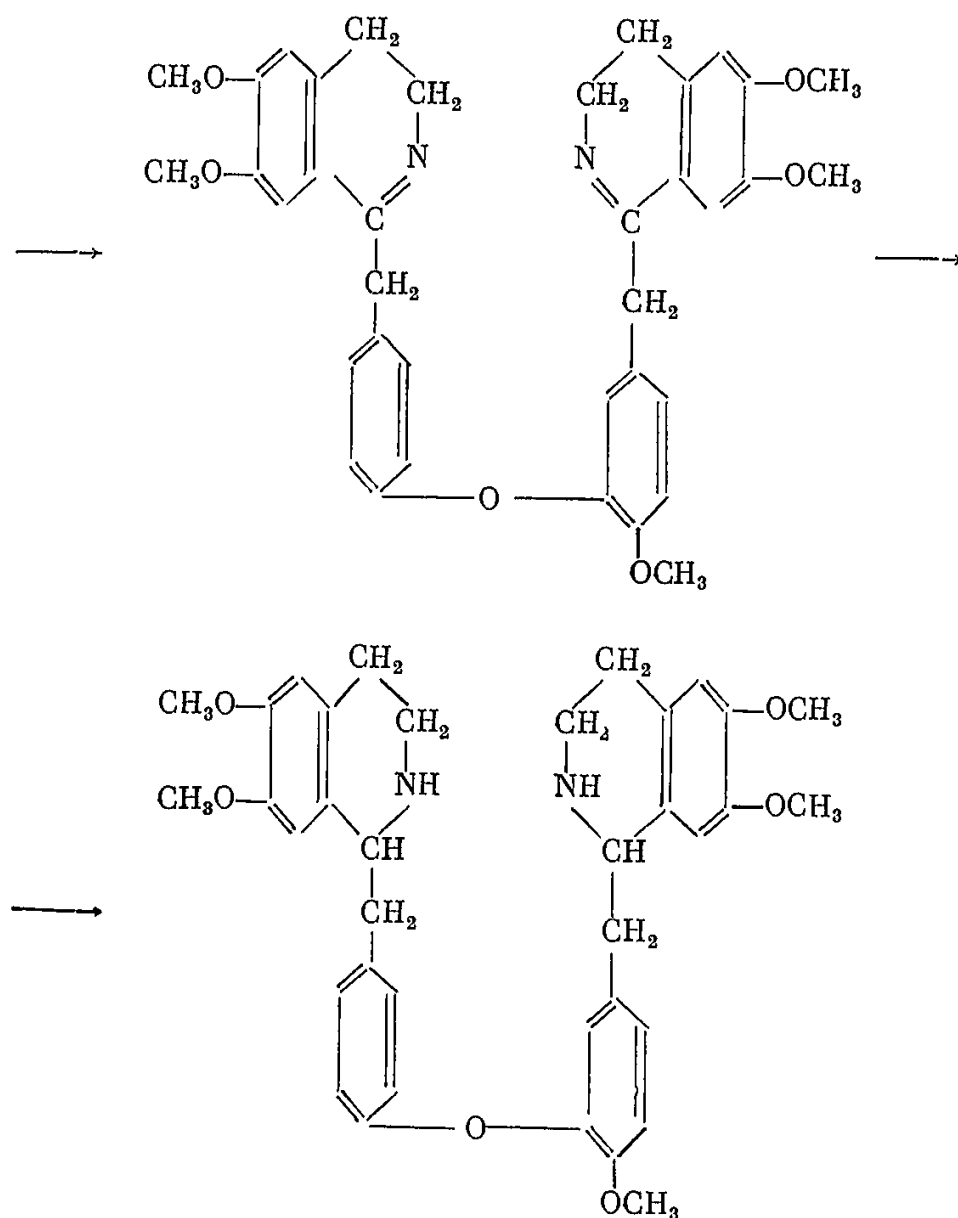


Эта последняя переводилась в хлорангидрид, который восстанавливался в соответствующий альдегид, а последний обычным путем — в соответствующую диуксусную кислоту

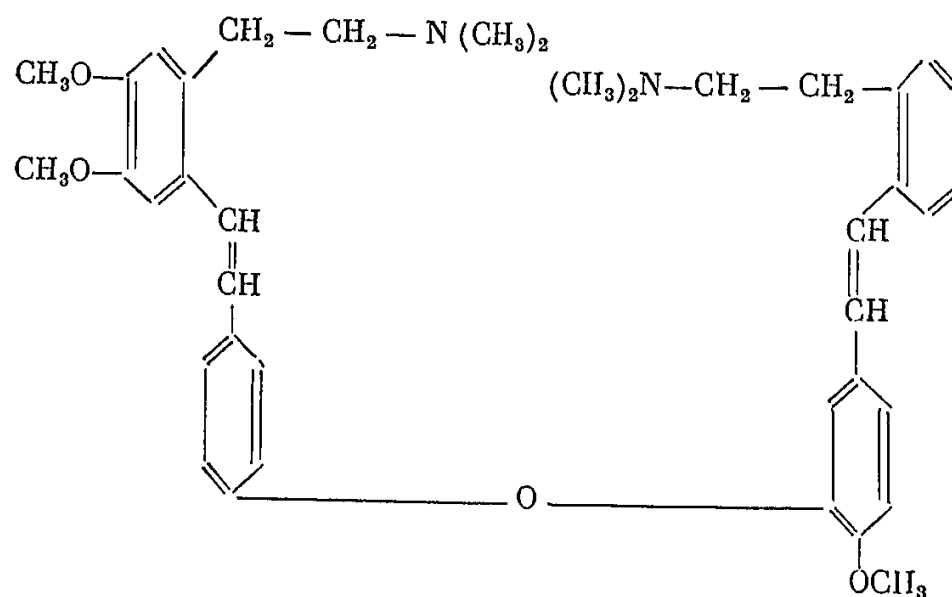


К этой кислоте был применен двусторонний синтез Бишлер — Напиральского (конденсация с гомовератриламином), приведший к образованию двух бензилизохинолиновых колец по схеме



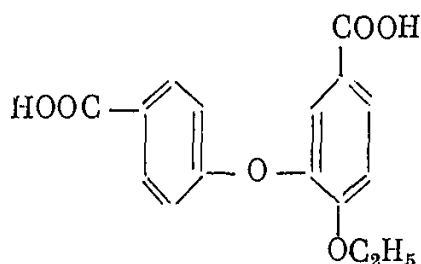


Так как это вторичное основание не удалось получить в кристаллическом виде, то оно было прямо подвергнуто гофманскому распаду. Получившееся при этом дес-основание

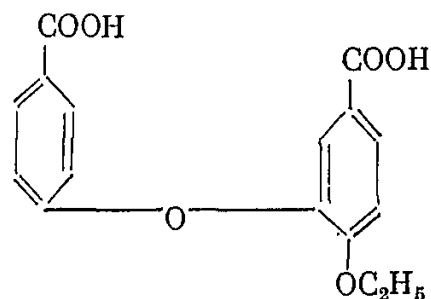
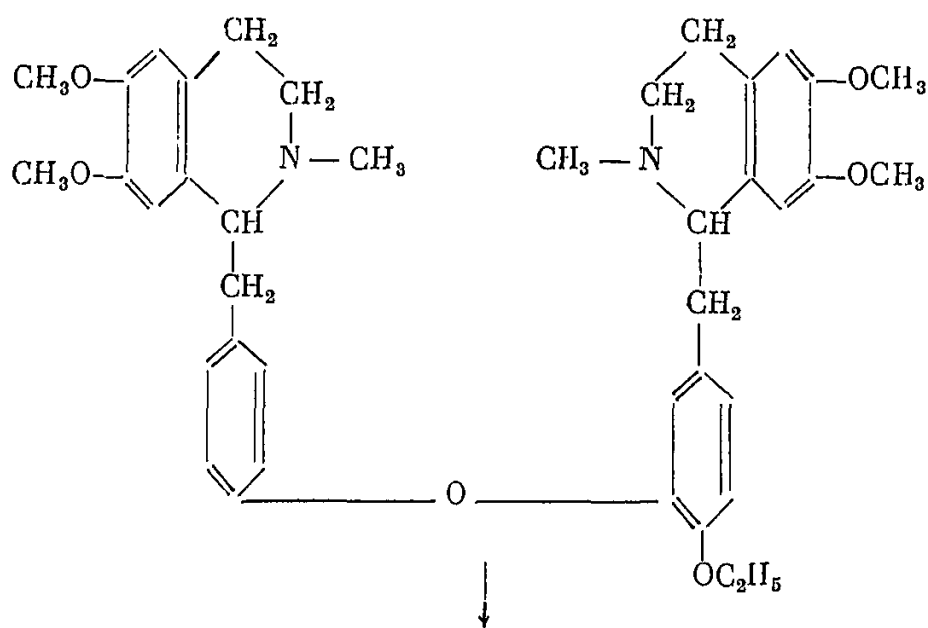
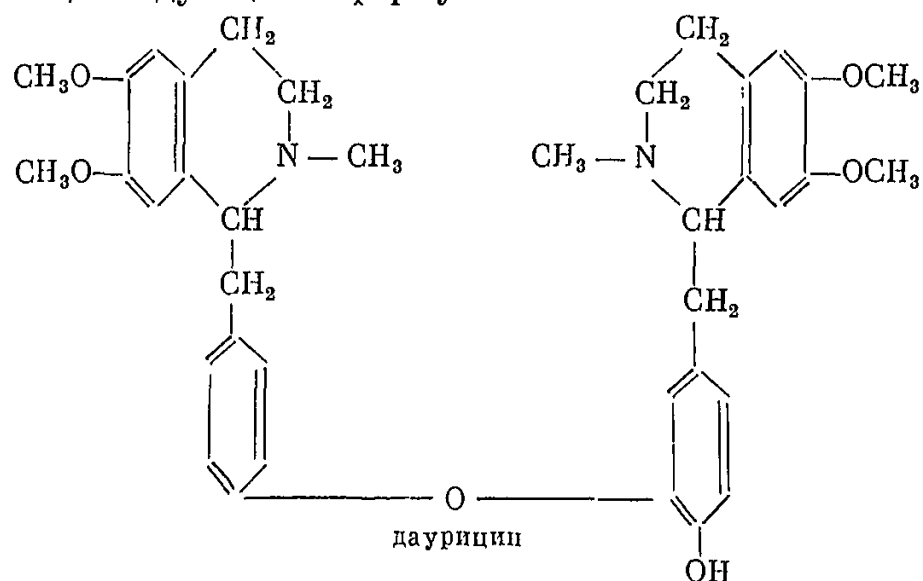


оказалось идентичным с дес-метил-(-О-метил)-даурицином. Что касается положения свободной фенольной гидроксильной группы в даурицине, то оно было выяснено при этилировании даурицина (при кислороде). Полученный

О-этиловый эфир разлагали по Гофману и полученное дес-основание окисляли. При этом получилась 6-этоксидифенилоксид-3,4-дикарбоновая кислота



Этим было доказано, что свободная фенольная группа (которая, очевидно, занимает то же самое положение, как группа $\text{C}_2\text{H}_5\text{O} -$) стоит в нижнем бензольном кольце, входящем в состав дифенилоксидной части молекулы. Строение даурицина и его О-этилового эфира выражается, таким образом, следующими формулами:



6-этоксидифенилоксид-3,4-дикарбоновая кислота

2. МАГНОЛИН $C_{36}H_{40}O_6N_2$ И МАГНОЛАМИН $C_{36}H_{40}O_7N_2$

Магнолин и магноламин были выделены Н. Ф. Проскурниной и А. П. Ореховым [1] в 1938 г. из листьев магнолии буроватой — *Magnolia fuscata* Andr. (сем. магнолиевых — *Magnoliaceae*). Количество этих алкалоидов в растении колеблется от 1,4 до 2,1 % в зависимости от возраста листьев. Это растение — первый алкалоидоносный представитель семейства магнолиевых.

Физические свойства

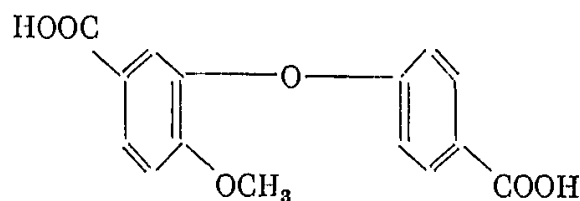
Магнолин — кристаллизуется из спирта в виде почти бесцветного мелкокристаллического порошка, темп. пл. $178-179^\circ$, $[\alpha]_D = -9,6^\circ$ (пиридин). Очень трудно растворим в спирте, ацетоне и хлороформе; почти нерастворим в эфире, петролейном эфире и бензоле. Дает пикрат в виде желтого порошка, темп. пл. $160-162^\circ$ (с разлож.), и пикролонат, темп. пл. 190° (с разлож.).

Магноламин — кристаллическое вещество, темп. пл. $117-119^\circ$, $[\alpha]_D = +111,6^\circ$ (C_2H_5OH). Кристаллизуется из бензола в виде бесцветных иголок. Легко растворим в щелочи, спирте, горячем бензоле и хлороформе. Нерастворим в воде. Дает пикрат, темп. пл. $142-145^\circ$ (с разлож.), и пикролонат, темп. пл. $163-165^\circ$ (с разлож.).

Химические свойства и строение [2]

Строение магнолина. Магнолину вначале приписывали состав $C_{18}H_{21}O_3N$, однако дальнейшие работы показали, что ему следует приписать удвоенную формулу $C_{36}H_{40}O_6N_2$. Магнолин — двутретичное основание. Три кислородных атома находятся в нем в виде фенольных гидроксильных групп, два — в виде метоксильных групп и один имеет индифферентный эфирный характер.

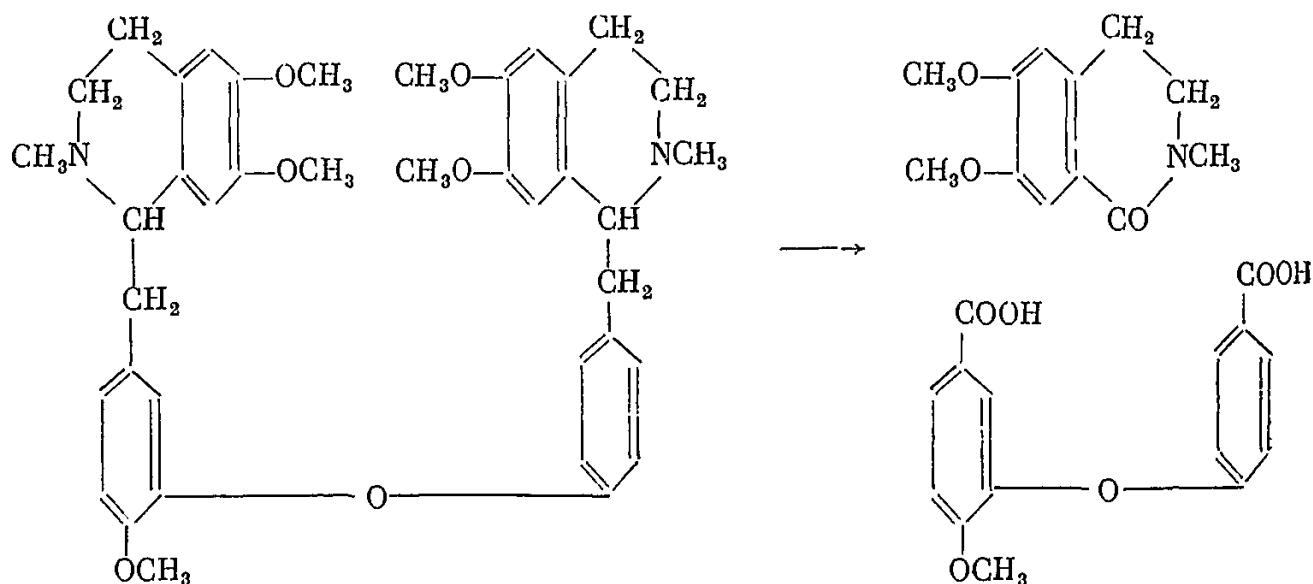
Наиболее показательные результаты, касающиеся строения магнолина, были получены путем окислительного распада. При метилировании магнолина диазометаном был получен кристаллический метиловый эфир, темп. пл. $109-110^\circ$, $[\alpha]_D = -92,4^\circ$ ($CHCl_3$). При окислении последнего $KMnO_4$ в ацетоне была получена характерная трудно растворимая кислота состава $C_{15}H_{12}O_6$, темп. пл. $303-305^\circ$, содержащая одну метоксильную и одну эфирную группы. Эта кислота оказалась идентичной с 4-метокси-3,4'-дифенилоксид-1-1'-дикарбоновой кислотой, которая была получена при окислении даурицина



Этим было установлено, что магнолин относится к типу эфиробразных бимолекулярных алкалоидов.

Кроме этой кислоты при окислении магнолина выделено кристаллическое вещество очень слабоосновного характера, темп. пл. $125-126^\circ$, $C_{12}H_{15}O_3N$, содержащее две метоксильные группы. Этот продукт окисления оказался идентичным с 1-кето-6,7-диметокси-N-метилтетрагидропизохинолином, ранее полученным при окислении некоторых алкалоидов (лаудазина, сальсолидина, армепавина и др.). Образование продуктов окисления O-метилмагнолина указывает, что он построен из двух молекул

замещенного тетрагидробензилизохинолина, бензильные кольца которого связаны через кислородный мостик. Следующая формула, предложенная для метилмагнолина, хорошо объясняет образование этих продуктов окисления:

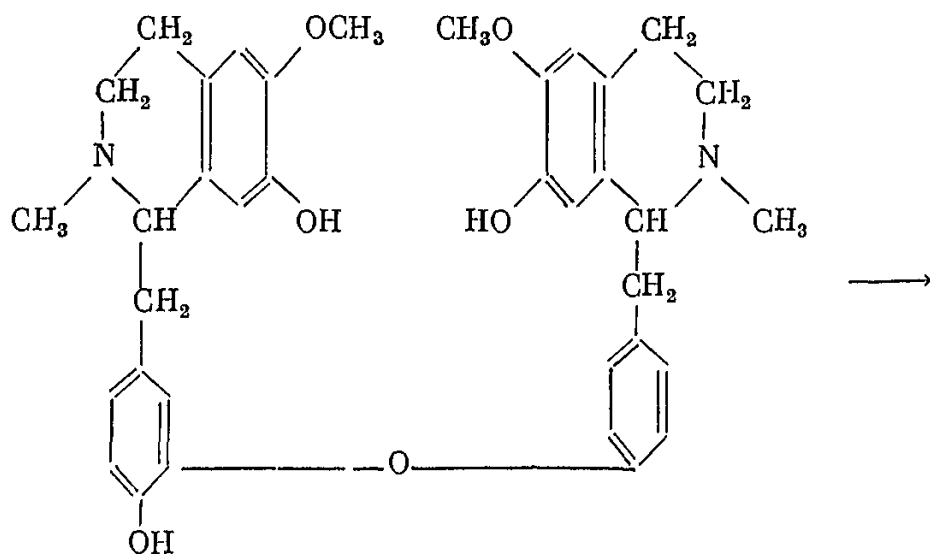


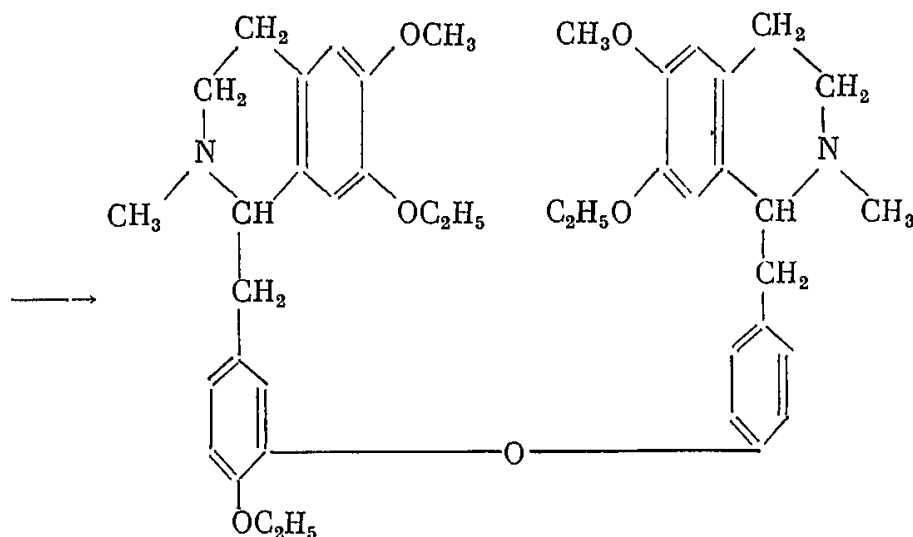
Что касается положения свободных фенольных гидроксильных групп в молекуле магнолина, то оно было доказано при окислении О-этилмагнолина перманганатом. Свойства полученной при этой реакции кислоты, темп. пл. $281-282^\circ$, и диметилового эфира, темп. пл. $72-74^\circ$, полностью совпадают со свойствами 4-этоксиг-3,4'-дифенилоксид-1,1'-дикарбоновой кислоты и ее эфира. Факт получения из этилмагнолина такой кислоты показывает, что одна из гидроксильных групп магнолина занимает положение 4 в дифенилоксидной части молекулы.

Второй продукт окисления этилмагнолина оказался веществом слабо-основного характера, совпадающим по своим свойствам с 1-кето-6-метокси-7-этоксиг-метилтетрагидроизохинолином, темп. пл. $120-121^\circ$. Образование этого соединения показывает, что две этоксильные группы этилмагнолина находятся в положении 7 в обоих изохинолиновых кольцах.

В самом магнолине свободные гидроксильные группы занимают те же положения, какие этоксильные группы в этилмагнолине.

Строение магнолина и его О-этилового эфира выражается, таким образом, следующими формулами:





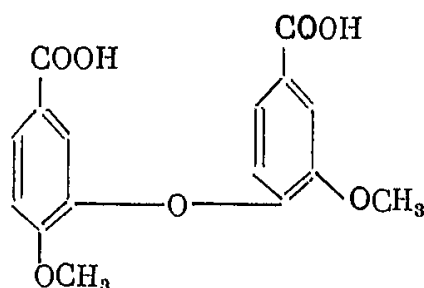
По своему строению магнолин весьма близок к алкалоиду дауринину (см. стр. 509) и является его частично деметилованным производным.

Строение магноламина [3]. Вначале магноламину приписывали состав $C_{20}H_{23}O_4N$, в дальнейшем выяснилось, что он имеет брутто-формулу $C_{36}H_{40}O_7N_2$. Магноламин, таким образом, отличается от магнолина присутствием лишней гидроксильной группы.

Строение магноламина было почти полностью доказано на основании окислительного распада О-метил- и О-этилмагноламина.

При окислении метилмагноламина перманганатом калия в ацетонном растворе была выделена кристаллическая кислота $C_{16}H_{14}O_7$, темп. пл. $280-281^\circ$, названная магноламиновой кислотой, близкая по своим свойствам к кислоте, выделенной при окислении метилмагнолина и других эфиробразных бимолекулярных диизохинолиновых алкалоидов.

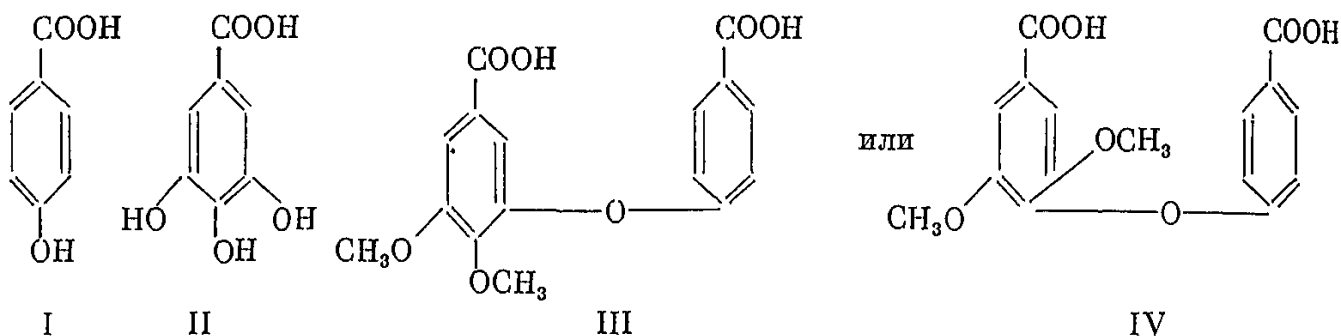
Магноламиновая кислота и ее эфир близки по составу и свойствам к 4,4'-диметокси-3,3'-дифенилоксид-1,1'-дикарбоновой кислоте, синтезированной Шпетом, но при непосредственном сравнении обеих кислот они оказались различными. При сравнении магноламиновой кислоты с 3',4'-диметокси-3,4'-дифенилоксид-1,1'-дикарбоновой кислотой, синтезированной Проскурниной,



оказалось, что обе эти кислоты также не идентичны.

При сплавлении магноламиновой кислоты с КОН получилась п-оксибензойная кислота и, возможно, галловая кислота (последняя не была выделена, по ее присутствие было установлено цветной реакцией).

Образование п-оксибензойной (I) и галловой (II) кислот показывает, что строение магноламиновой кислоты может быть выражено одной из двух формул (III или IV)

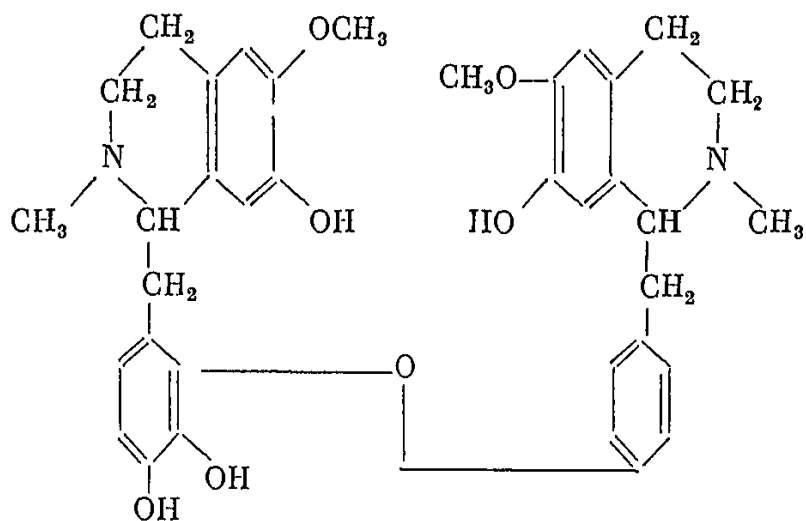


Кроме магноламиновой кислоты было выделено азотсодержащее кристаллическое вещество $C_{12}H_{15}O_3N$ слабоосновного характера, темп. пл. $125-126^\circ$, которое оказалось идентичным с 1-кето-2-метил-6,7-диметокситетрагидроизохинолином, полученным также при окислении метилмагнолина. Таким образом, изохинолиновая часть молекулы магноламина построена подобно магнолину.

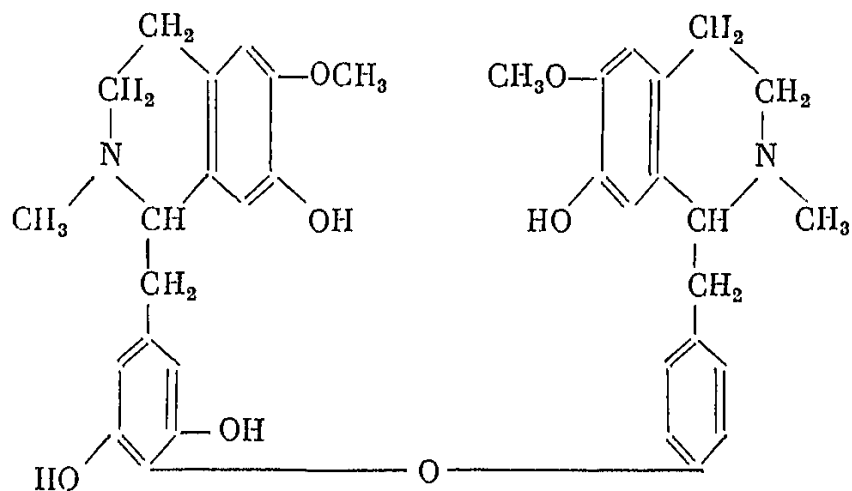
Положение гидроксильных групп в магноламине было установлено путем окисления этилмагноламина. При этом было выделено слабоосновное вещество, темп. пл. $120-121^\circ$, 1-кето-6-метокси-7-этокси-N-метилтетрагидроизохинолин. Образование этого продукта указывает на то, что две гидроксильные группы находятся в обоих изохинолиновых кольцах магноламина в положении 7 соответственно этоксильным группам.

Вторым продуктом окисления этилмагноламина является кристаллическая кислота состава $C_{18}H_{18}O_7$, темп. пл. $275-277^\circ$. Она содержит две этоксильные группы; этим доказано, что свободные фенольные гидроксильные группы стоят в нижнем бензольном кольце, входящем в состав дифенилоксидной части молекулы магноламина.

Таким образом, строение магноламина выражается одной из двух формул

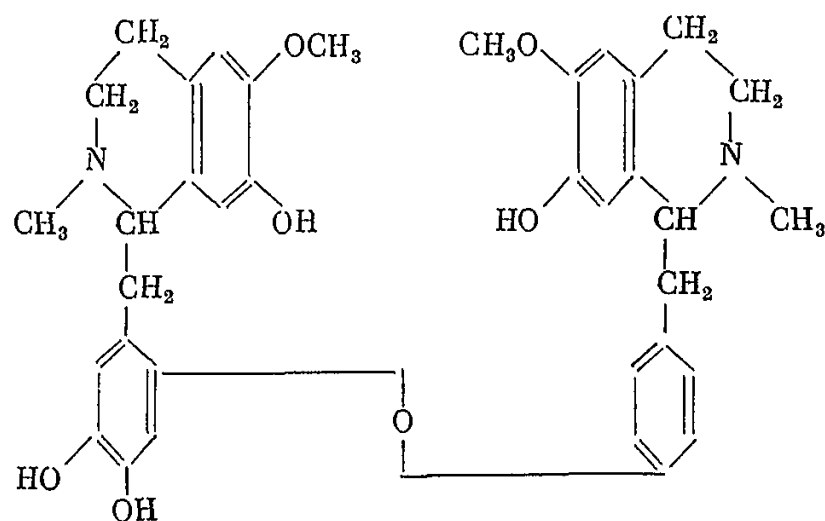


или



В последнее время Томита и сотрудники [4] синтезировали 3,4-диметокси-4',6-дифенилоксид-1,1'-дикарбоновую кислоту, которая при гидролизе дает кислоту, темп. пл. 285°, идентичную с магноламиновой кислотой.

На основании этих данных для магноламина была предложена несколько измененная формула



Л и т е р а т у р а

1. А. П. Орехов, Н. Ф. Проскурнина. Журн. общ. химии, 9, 126 (1939).
2. Н. Ф. Проскурнина, А. П. Орехов. Журн. общ. химии, 10, 707 (1940).
3. Н. Ф. Проскурнина. Журн. общ. химии, 16, 129 (1946).
4. М. Tomita, E. Fujita, T. Nakamura. J. Pharm. Soc. Japan, 71, 1075 (1951).

3. АЦТЕХИН $C_{36}H_{40}O_7N_2$

Ацтехин выделен в 1947 г. [1] из листьев *Talauma mexicana* G. Don. (сем. магнолиевых — *Magnoliaceae*).

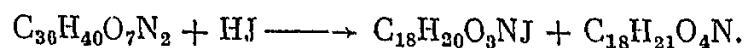
Физические свойства

Ацтехин трудно растворим в хлороформе, нерастворим в воде, эфире и спирте, плавится при 176°.

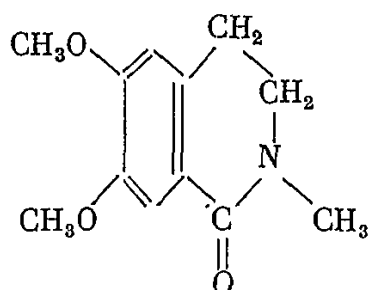
Химические свойства

Ацтехин — двутретичное основание. Два кислородных атома находятся в нем в виде метоксильных, четыре — в виде фенольных гидроксильных групп, один атом кислорода имеет индифферентный эфирный характер.

Строение ацтехина. При нагревании ацтехина с иодистоводородной кислотой разрывается эфирная связь и образуются два вещества по схеме



В обоих из них установлено наличие метиленовой группы. При метилировании этих веществ и последующем их окислении было выделено одно и то же соединение, оказавшееся идентичным с 1-кето-2-метил-6,7-диметокси-1, 2, 3,4-тетрагидроизохинолином, темп. пл. 124°



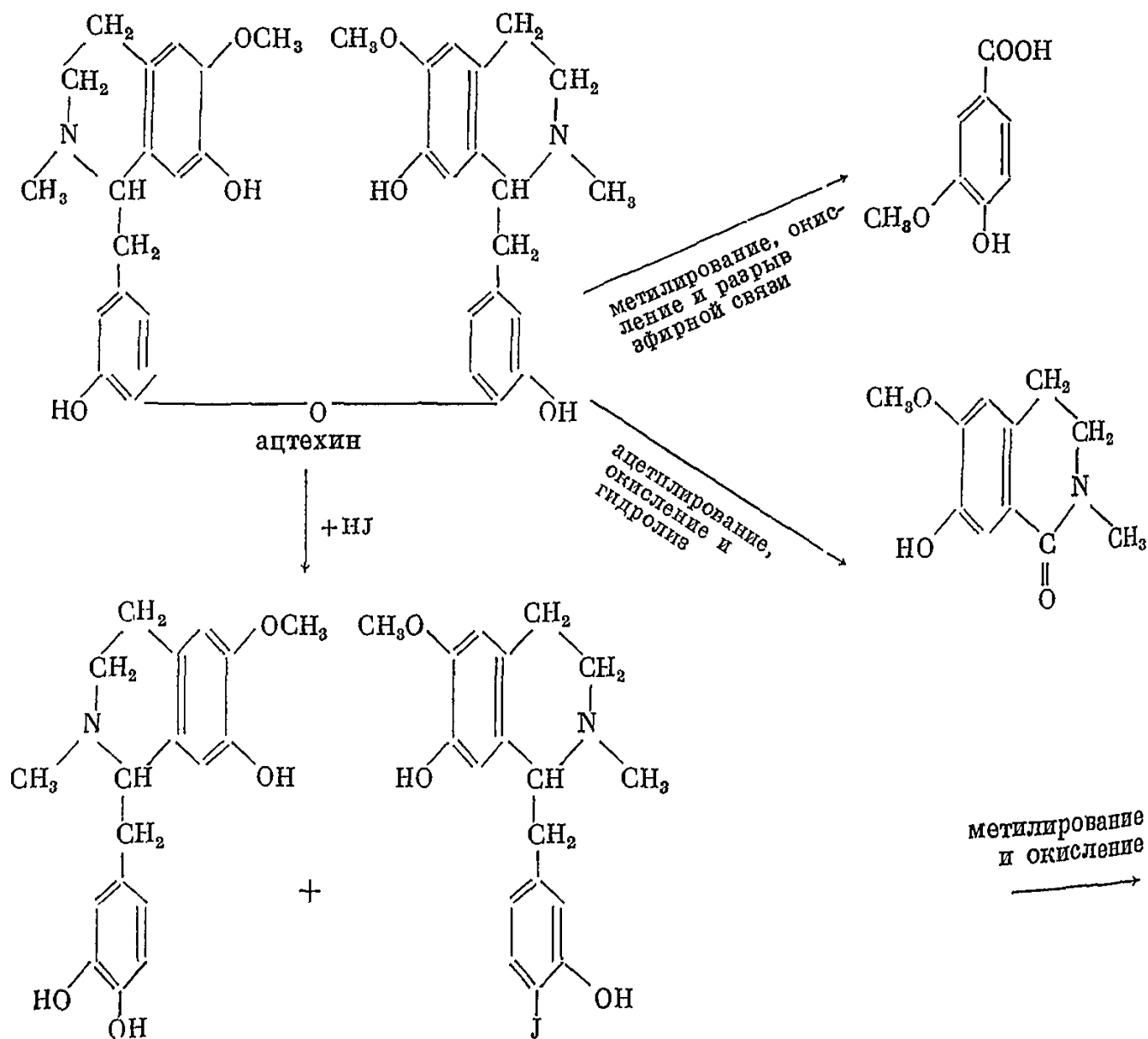
Таким образом, аптехин относится к эфиробразным бимолекулярным соединениям, и половина его молекулы построена аналогично даурицину, магнoliniу и др.

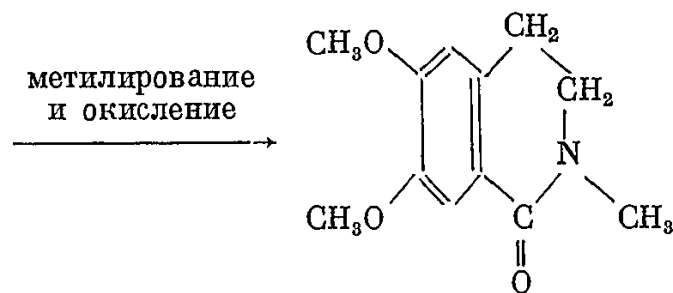
При окислении ацетильного производного этилаптехина и последующем гидролизе образовавшегося соединения получено вещество $C_{11}H_{13}O_3N$, идентичное с 1-кето-2-метил-6-метокси-7-этокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолином, что указывает на то, что гидроксильная группа занимает положение 7 в изохинолиновой части молекулы.

При окислении метилированного аптехина и дальнейшем расщеплении продукта окисления HJ образовалось иодсодержащее вещество.

При замене иода на гидроксильную группу удалось выделить ванилиновую кислоту.

Все указанные выше данные приводят к следующей формуле строения аптехина и его продуктов распада:





Л и т е р а т у р а

1. Pallares, Garza. Archiv Biochem., 16, 275 (1948).

4. ОКСИАКАНТИН $C_{37}H_{40}O_6N_2$

Оксиакантин был впервые получен Полексом в 1836 г. из корней барбариса — *Berberis vulgaris* L.; позже было показано, что он находится и в других видах: *Berberis aquifolia*, *B. heteropoda* Schrenk и др.

Физические свойства

Оксиакантин кристаллизуется из эфира в бесцветных иглах, темп. пл. 216—217°, $[\alpha]_D = +279^\circ$ ($CHCl_3$). Нерастворим в воде, легко растворим в спирте и хлороформе; в аморфном, свежесозданном виде легко растворим в эфире, но при переходе в кристаллическую форму становится трудно растворимым. Дает кристаллические соли; сульфат довольно трудно растворим в воде и применяется для очистки оксиакантина.

Химические свойства и строение

Оксиакантину сначала приписывалась брутто-формула $C_{18}H_{19}O_3N$ (или $C_{19}H_{21}O_3N$), и только в 1925 г. Шпет показал на основании определений молекулярного веса и метоксильных групп, что эту формулу надлежит удвоить и изменить, таким образом, в $C_{37}H_{40}O_6N_2$.

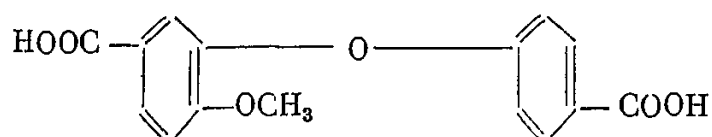
Оксиакантин представляет собой двутретичное основание; содержит три метоксильные группы и фенольную гидроксильную группу, что следует из его растворимости в едких щелочах и способности давать О-метилловый эфир. Два остающихся атома кислорода имеют эфирный, индифферентный характер.

Строение оксиакантина. Наиболее интересны данные, касающиеся строения оксиакантина, были получены при изучении продуктов гофманского и эмденского распада и их окисления.

Прежде всего было показано, что при проведении распада по Эмде, получаются, после двукратного его повторения, триметиламин и безазотистое вещество $C_{36}H_{40}O_6$. Это показывает, что оба атома азота находятся в моноциклической связи и соединены с метильной группой.

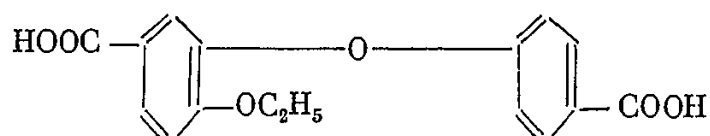
При гофманском распаде дииодметилата в первой стадии получается ненасыщенное дес-основание, которое было подвергнуто окислению

перманганатом. При этом получилась двуосновная кислота $C_{15}H_{12}O_6$, которую удалось идентифицировать с кислотой строения



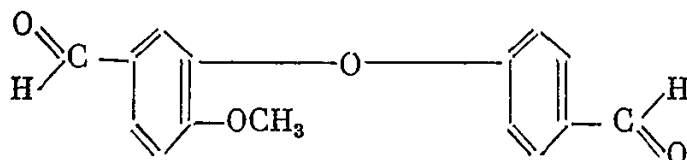
полученной синтетическим путем.

Проводя тот же распад с этиловым эфиром оксиакантина, получили соответствующую кислоту строения



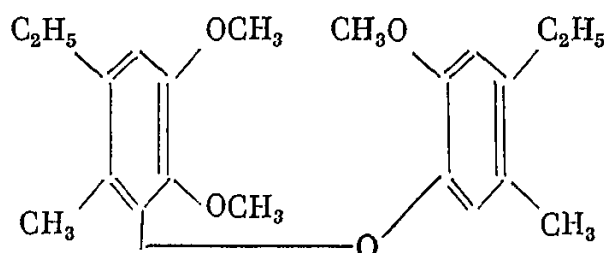
Это показывает, что в комплексе этой кислоты группы CH_3O- и C_2H_5O- занимают то место, на котором в оксиакантине находится свободная фенольная гидроксильная группа.

Подвергая дес-основание, полученное при гофманском распаде оксиакантина, окислению озоном, удалось выделить и азотсодержащую часть. При этом произошел распад молекулы на две части: диальдегид $C_{15}H_{12}O_4$, соответствующий приведенной выше кислоте и имеющий строение



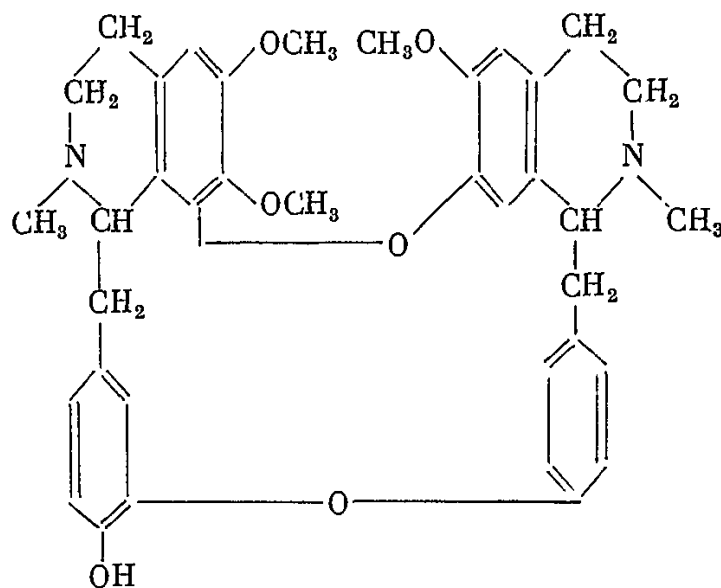
и азотсодержащий диальдегид состава $C_{25}H_{34}O_6N_2$. Последний содержит все три метоксильные группы, которые имелись первоначально в молекуле оксиакантина. Этот диальдегид при гофманском распаде легко дает безазотистый, дважды ненасыщенный диальдегид $C_{21}H_{20}O_6$.

Строение диальдегида было доказано тем, что при восстановлении его по Клемменсену получается вещество, идентичное с 2, 3', 2'-триметокси-6,5'-диметил-5,4'-диэтилдифениловым эфиром, полученным синтетическим путем

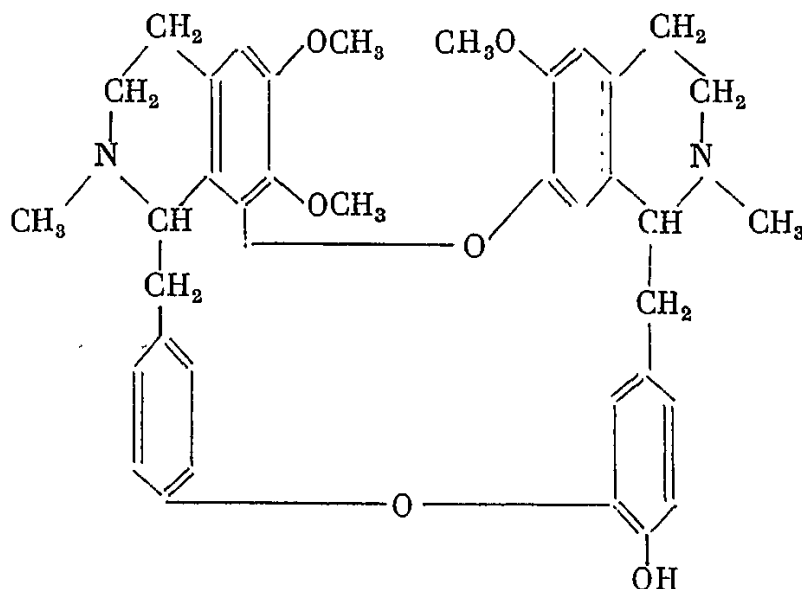


Строение этого соединения, а также легкость, с которой протекает распад оксиакантина по Эмде, указывает на то, что в этом веществе мы имеем две тетрагидроизохинолиновые группировки, соединенные между собой при помощи эфирных кислородных атомов.

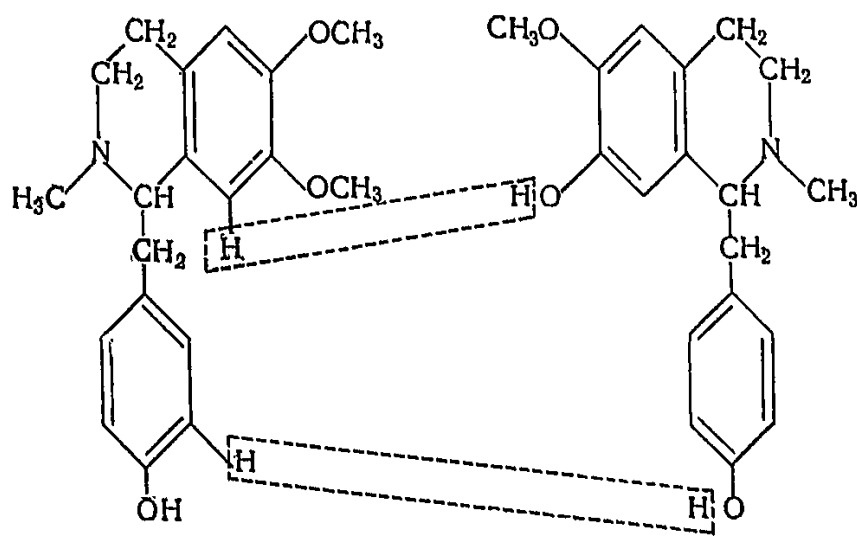
На основании этих данных строение оксиакантина может быть выражено одной из двух формул



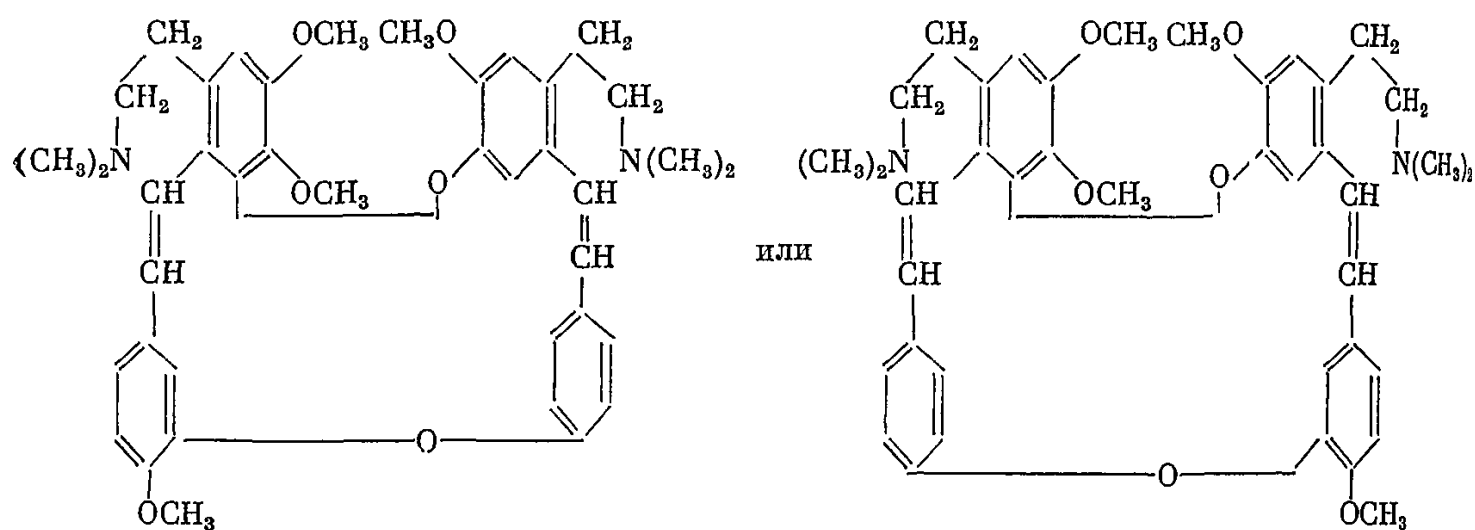
ИЛИ



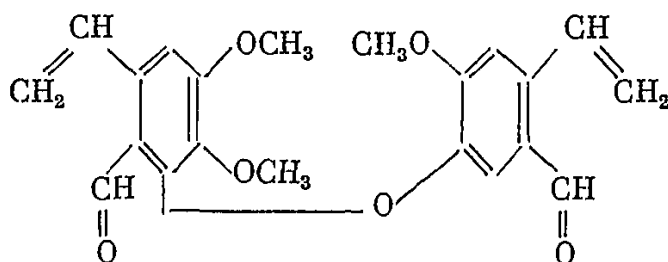
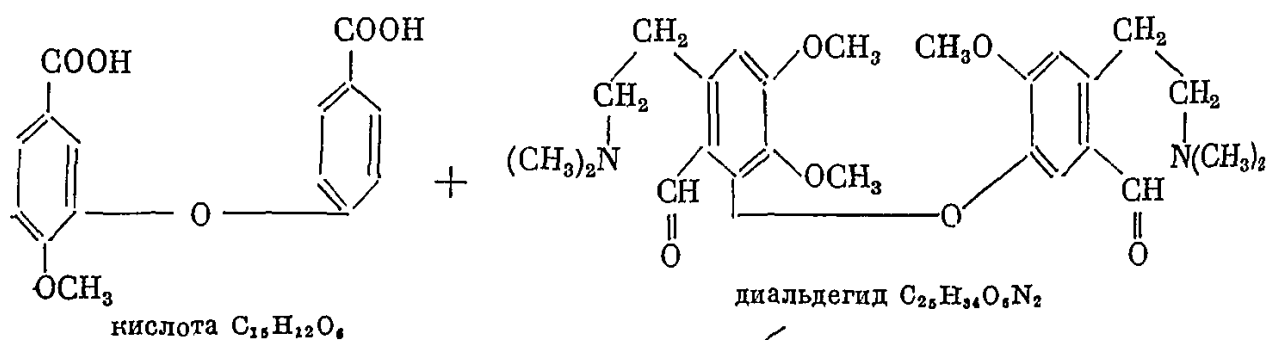
По этим формулам оксиакантин построен из двух молекул частично метилированного коклаурина, соединенных путем дегидрирования, как это показано следующей схемой:



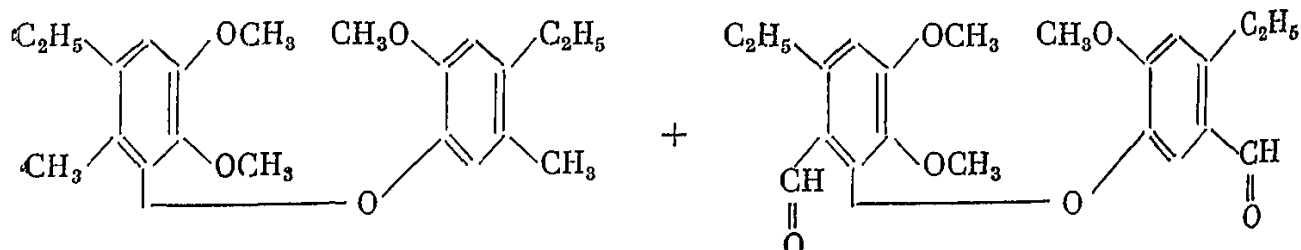
Указанные выше формулы хорошо объясняют образование ранее упомянутых продуктов распада



дес-N-диметил-О-метилоксиантин



ненасыщенный безазотистый диальдегид



2,3,2'-триметокси, 6,6'-диметил-5,4'-диэтил-дифениловый эфир

насыщенный диальдегид
 $C_{21}H_{24}O_6$

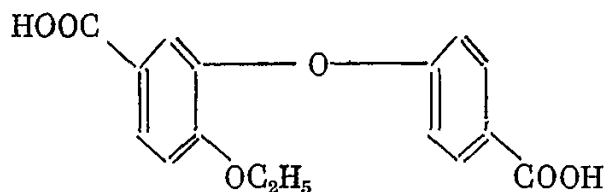
5. ТРИЛОБАМИН $C_{36}H_{38}O_6N_2$

Трилобамин выделен Кондо и Томита [1] из *Cocculus trilobus* DC. (сем. *Menispermaceae*).

Физические и химические свойства и строение [2]

Трилобамин плавится при 242° , $[\alpha]_D = +356,6^\circ$ (в разбавл. уксусной кислоте). Содержит две гидроксильные, две метоксильные и две N-метильные группы. Дает диодгидрат, темп. пл. 264° (с разлож.), и аморфный диметиловый эфир, темп. пл. 169° , идентичный с монометиловым эфиром оксиакантина.

Для установления положения фенольной гидроксильной группы было получено дес-основание из диэтилового эфира трилобамина. При окислении этого дес-основания образовалась кислота, оказавшаяся идентичной с кислотой, полученной из этилового эфира оксиакантина



Это показывает, что в образовавшейся кислоте этоксильная группа занимает то место, на котором в трилобамине находится свободная фенольная гидроксильная группа.

Вторая фенольная гидроксильная группа, следовательно, находится в изохинолиновой части молекулы трилобамина. Положение этой гидроксильной группы остается пока не установленным.

Таким образом, трилобамин является О-деметилованным оксиакантином.

Л и т е р а т у р а

1. Н. К о н д о, М. Т о м и т а. Ar., 269, 433 (С., 1932, I, 238).
2. М. Т о м и т а. J. pharm. Soc. Japan, 55, 104 (С., 1935, II, 3512).

6. РЕПАНДИН $C_{37}H_{40}O_6N_2$

Репандин был впервые открыт наряду с оксиакантином в корнях барбариса (сем. барбарисовых—*Berberidaceae*). В 1948 г. он выделен из *Daphnandra repandula* F. Muell. (сем. мопимневых—*Monimiaceae*) [1]—первый случай нахождения эфиробразных бимолекулярных соединений в этом семействе.

Физические и химические свойства и строение

Репандин имеет темп. пл. 255° (с разлож.), $[\alpha]_D = -106^\circ$ (C_6H_6) или $-74,6^\circ$ ($CHCl_3$). Содержит три метоксильные и две N-метильные группы.

На основании изучения продуктов гофманского распада репандин рассматривается как стереоизомер оксиакантина [2]. Повидимому, в оксиакантине оба асимметрических центра обуславливают правое вращение, а в репандине один асимметрический центр обуславливает правое, а другой — левое вращение.

Л и т е р а т у р а

1. R. Bick, Whalley. Univ. Queensl. Papers, Dep. Chem., 1, No. 28 (1946).
2. R. Bick, A. Todd. J. Chem. Soc., 2170 (1948).

7. БЕРБАМИН $C_{37}H_{40}O_6N_2$

Б е р б а м и н был найден Гессе в 1886 г. в коре корней барбариса обыкновенного—*Berberis vulgaris* L. Позднее он был обнаружен и в других видах барбариса.

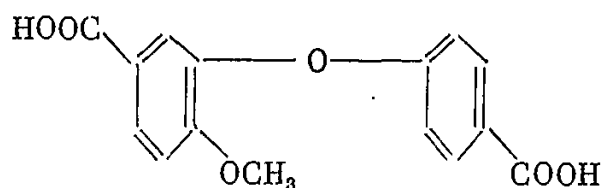
Физические свойства

Бербамин кристаллизуется из метилового спирта в бесцветных иглах, темп. пл. 156° ; из петролейного эфира — в бородавчатых кристаллах, темп. пл. $197-210^\circ$, $[\alpha]_D = +108,6^\circ$ ($CHCl_3$). Дает кристаллические соли, среди которых нитрат отличается малой растворимостью в воде и может служить для очистки алкалоида и отделения его от оксиакантина.

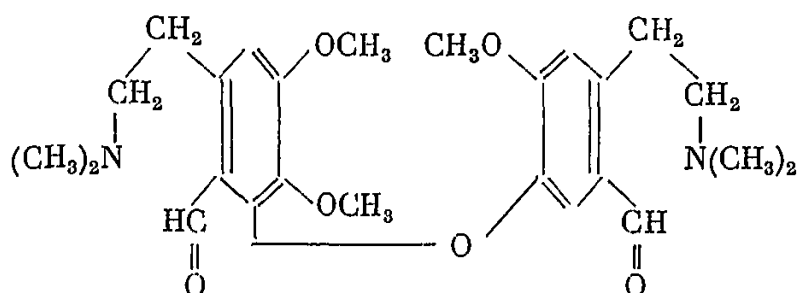
Химические свойства и строение

Бербамину долгое время приписывалась суммарная формула $C_{18}H_{19}O_3N$. Только в 1930 г. Сантос показал, что эта формула должна быть удвоена и изменена в $C_{37}H_{40}O_6N_2$. Бербамин, следовательно, изомер оксиакантина. Бербамин содержит три метоксильные и одну фенольную гидроксильную группу (как это видно из его растворимости в едких щелочах); два оставшихся атома кислорода находятся в дифенилоксидной форме.

При метилировании бербамина образуется О-метилвый эфир, дающий диодметилат. При гофманском распаде последнего получается дес-основание, которое при окислении перманганатом дало, как и оксиакантин, кислоту $C_{15}H_{12}O_6$ строения



и тот же диальдегид строения



Это показывает, что обе половины молекулы у обоих алкалоидов имеют одинаковое строение и что различие их заключается в разной связи между дифенилоксидом и изохинолиновой частью молекулы.

Строение бербамина, структурного изомера оксиакантина, следовательно, выражается одной из двух формул, предложенных для оксиакантина (см. стр. 521).

8. ТЕТРАНДРИН И ИЗОТЕТРАНДРИН $C_{33}H_{42}O_6N$

Т е т р а н д р и н был выделен Кондо и Яно [1] в 1928 г. из корней *Stephania tetrandra* S. Moore (сем. луносемянниковых—*Menispermaceae*), происходящего с о. Тайван. Позже он был найден Чжэном [2] в *Cocculus diversifolius* DC. и *C. japonicus*.

И з о т е т р а н д р и н был выделен из *Stephania cepharanta* Hayata.

Физические свойства

Тетрандрин — кристаллизуется в иглах, темп. пл. 217° , $[\alpha]_D = +263^\circ$ (CHCl_3). Растворим в обычных органических растворителях, трудно растворим в воде и петролейном эфире.

Изотетрандрин — темп. пл. $181\text{—}182^\circ$, $[\alpha]_D = +146^\circ$.

Химические свойства и строение [2]

Тетрандрин — двутретичное основание, дающее кристаллические соли. Дииодметилат $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{N}_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{J}$ имеет темп. пл. $264\text{—}269^\circ$. Четыре кислородных атома находятся в виде CH_3O —, а два — в виде эфирных групп. Тетрандрин является изомером О-метилового эфира оксиакантина. Структурная близость обоих алкалоидов выявляется при изучении продуктов окисления дес-основания.

При гофманском распаде дииодметилата тетрандрина получается оптически неактивное дес-основание, не идентичное с дес-основанием, полученным из метилового эфира оксиакантина, но идентичное с дес-основанием, полученным аналогичным путем из метилового эфира бербамина. Безазотистые же вещества, получаемые при гофманском распаде, и продукты их окисления имеют то же самое строение, что и вещества, полученные из метилоксиакантина [1]. Этим устанавливается структурная связь между этими алкалоидами. Тетрандрин является стереоизомером метилового эфира бербамина и структурным изомером метилового эфира оксиакантина.

Изотетрандрин [2] — по своим свойствам и свойствам продуктов распада оказался идентичным с метиловым эфиром бербамина. Дес-основание, полученное из изотетрандрина, дает при окислении озоном такой же диальдегид, как и дес-основание из тетрандрина. Было точно установлено, что дес-основания, полученные из тетрандрина и изотетрандрина, структурно одинаковы и, следовательно, тетрандрин и изотетрандрин являются стереоизомерами. Повидимому, у тетрандрина оба асимметрических центра у C_1 в тетрагидроизохинолиновой части молекулы обуславливают правое вращение, тогда как в изотетрандрине один из асимметрических центров обуславливает правое, а другой — левое вращение.

Л и т е р а т у р а

1. Н. Kondo, J. pharm. Soc. Japan, 48, 15 (1928); Ann., 497, 90 (C., 1932, II, 2657).
2. Н. Kondo и сопр. J. pharm. Soc. Japan, 55, 63 (C., 1935, II, 2674); 58, 276 (C., 1939, I, 2988).

9. ФЕАНТИН $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{N}_2$

Феантин был открыт Сантосом в 1932 г. в растении *Pheanthus ebracteolatus* (Presl.) Merrill. (сем. луносемянниковых — *Menispermaceae*), произрастающем на Филиппинских островах.

Физические свойства

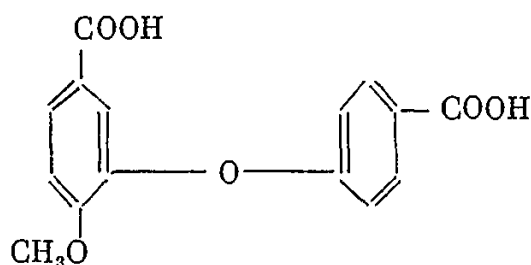
Феантин кристаллизуется из эфира в призмах, темп. пл. 210° , $[\alpha]_D = -278^\circ$ (CHCl_3). Довольно трудно растворим в этиловом и метиловом спирте, легко растворим в эфире и хлороформе.

Химические свойства и строение

Дает ряд кристаллических солей, например: дииодгидрат $\text{C}_{38}\text{H}_{37}\text{O}_6\text{N}_2 \cdot 2\text{HJ}$, темп. пл. 268° , и пикрат, темп. пл. 263° . Двутретичное основание, образует дииодметилат $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{O}_6\text{N}_2 \cdot 2\text{CH}_3\text{J}$, темп. пл. 265° .

Четыре кислородных атома находятся в нем в виде метоксильных групп, а два остальных — в виде индифферентных дифенилоксидных групп. Оба атома азота связаны моноциклически и имеют по метильной группе.

При окислении как самого феантина, так и его дес-N-метилпроизводного удалось получить характерный продукт распада, а именно 4-метокси-3,4'-дифенилоксид-1,1'-дикарбоновую кислоту



с которой мы уже встречались.

Строение нижней половины молекулы, таким образом, выяснено: оно совершенно такое же, как и у метилированного оксиакантина, бербамина и тетрандрина. По данным Кондо [1], феантин — оптический антипод тетрандрина.

Л и т е р а т у р а

1. Н. К о н д о, К е и м а т с у. Ber., 68, 1503 (1935).

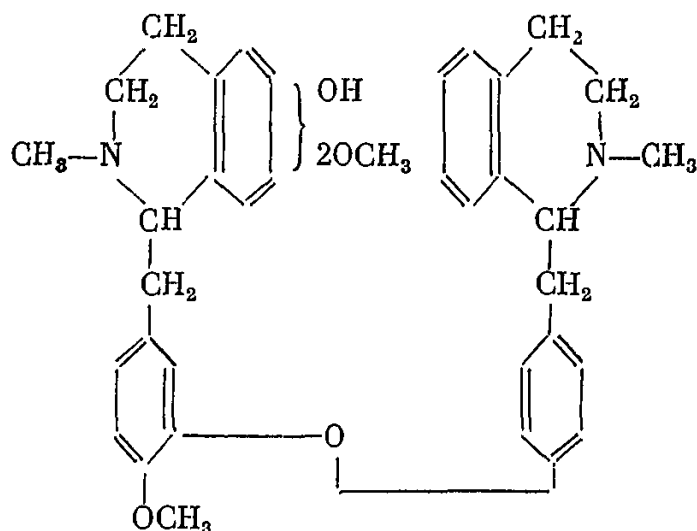
10. ФАНГХИНОЛИН $C_{37}H_{40}O_6N_2$

Ф а н г х и н о л и н открыт Шуангом и сотр. [1] в китайском растении хан-фанг-ши (сем. луносемянниковых — *Menispermaceae*) наряду с тетрандрином.

Химические свойства и строение

Фангхинолин является изомером оксиакантина и бербамина, темп. пл. 237—238°, $[\alpha]_D = +255,1^\circ$. Содержит одну гидроксильную и три метоксильные группы. При метилировании diaзометаном переходит в тетрандин.

Окислительный распад этилового эфира фангхинолина приводит к образованию 4-метокси-3,4'-дифенилоксид-1,1'-дикарбоновой кислоты, идентичной с полученной из метилоксиакантина. Отсюда следует, что в фангхинолине свободная гидроксильная группа находится в изохинолиновой части молекулы. Для этого алкалоида предложена следующая формула:



Положение гидроксильной и метоксильной групп не установлено.

Л и т е р а т у р а

1. Chuang, Hsing, Kao, Chang. Ber., 72, 519 (1939).

11. МЕНИЗИН $C_{38}H_{42}O_6N_2$ И МЕНИЗИДИН $C_{36}H_{40}O_6N_2$

Из корней растения му-фанг-ши, которое ботанически точно не было установлено (возможно, *Cocculus trilobus* DC. или *Pericampelus glaucus* — сем. *Menispermaceae*), Чжоу [1] выделил алкалоиды менизин и менизидин.

Физические свойства

Менизин — кристаллизуется из спирта с одной молекулой воды; темп. пл. 127° , $[\alpha]_D = +290^\circ$. Безводное основание имеет темп. пл. 152° . Растворим в хлороформе, менее растворим в ацетоне и эфире, нерастворим в воде и разбавленных щелочах. Дает ряд кристаллических солей.

Менизидин — темп. пл. 176° , $[\alpha]_D = +260^\circ$.

Химические свойства и строение

Менизину вначале приписывали формулу $C_{19}H_{22}O_3N$; в дальнейшем она была заменена удвоенной формулой $C_{38}H_{42}O_6N_2$.

Менизин — изомер тетрандрина.

При гофманском распаде диодметилата менизина получается оптически неактивное дес-основание, $C_{40}H_{46}O_6N_2$, идентичное с дес-основанием, полученным из тетрандрина (см. стр. 525). Во второй стадии гофманского распада получают безазотистое вещество состава $C_{36}H_{32}O_6$ и триметил-амин так же, как и при распаде тетрандрина. При нагревании менизина до 150° он переходит в тетрандрин. Таким образом, менизин относится к эфиробразным бимолекулярным алкалоидам.

Л и т е р а т у р а

1. Chou, Chin. J. Physiol., 9, 267 (C., 1936, I, 3514); 13, 167 (1938).

12. ДАФНАНДРИН $C_{36}H_{38}O_6N_2$, ДАФНОЛИН $C_{35}H_{36}O_6N_2$ И АРОМАЛИН $C_{36}H_{38}O_6N_2$

Дафнандрин и дафнолин были впервые выделены Бэнкрофтом в 1886 г. из коры австралийского растения *Daphnandra repandula* F. Muell. (сем. монимиевых — *Monimiaceae*). В 1914 г. Пименом и другими эти алкалоиды были найдены в *D. micrantha* Benth.

Аромалин был выделен паряду с дафнолином из *D. aromatica* Bail.

Физические свойства

Дафнандрин — бесцветные иглы, темп. пл. 280° , $[\alpha]_D = +47,4$ ($CHCl_3$). Очень трудно растворим во всех обычных растворителях. Дает хлоргидрат, бромгидрат и кислый оксалат.

Дафнолин — кристаллизуется из спирта, с молекулой C_2H_5OH , и из хлороформа, темп. пл. $190-215^\circ$. Сильно вращает вправо, $[\alpha]_D = +459^\circ$ ($CHCl_3$).

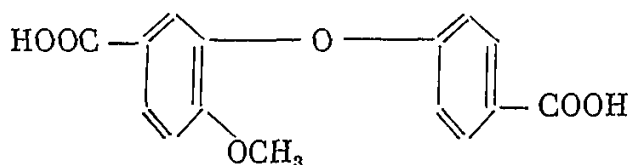
Аромалин — кристаллизуется из хлороформа в пластинках, темп. пл. $174-175^\circ$, $[\alpha]_D = -327^\circ$ ($CHCl_3$). Легко растворяется в щелочах.

Химические свойства и строение [1]

Дафнандрин содержит одну гидроксильную, три метоксильные, N-метильную и иминную группы.

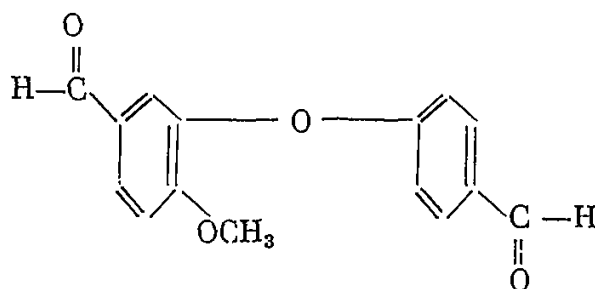
В 1949 г. было показано [1], что общие свойства дафнандрина близки к свойствам, характерным для эфиробразных бимолекулярных оснований. Дафнандрин обладает фенольными свойствами и дает реакции вторичного амина.

При гофманском распаде диодметилата О,N-диметилдафнандрина в первой стадии получается ненасыщенное оптически неактивное дес-основание, которое было подвергнуто окислению. При этом получилась двусосновная кислота $C_{15}H_{12}O_6$, идентичная с 4-метокси-3,4'-дифенилоксид-1,1'-дикарбоновой кислотой

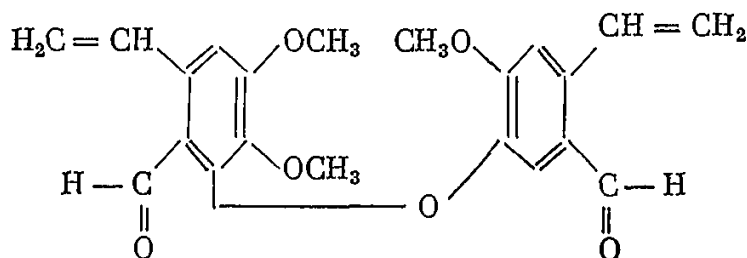


полученной из метилоксиакантина.

Подвергая дес-основание окислению озоном, удалось получить и азотсодержащий остаток. При этом произошел распад молекулы на диальдегид $C_{15}H_{12}O_4$, соответствующий приведенной выше кислоте и имеющий строение



и аминокальдегид. Последний при гофманском распаде дает дважды ненасыщенный диальдегид $C_{21}H_{20}O_6$, оказавшийся также идентичным с диальдегидом 2,3,2'-триметокси-6,5'-диформил-5,4'-дивинилдифенилоксидом, полученным серией аналогичных реакций из оксиакантина

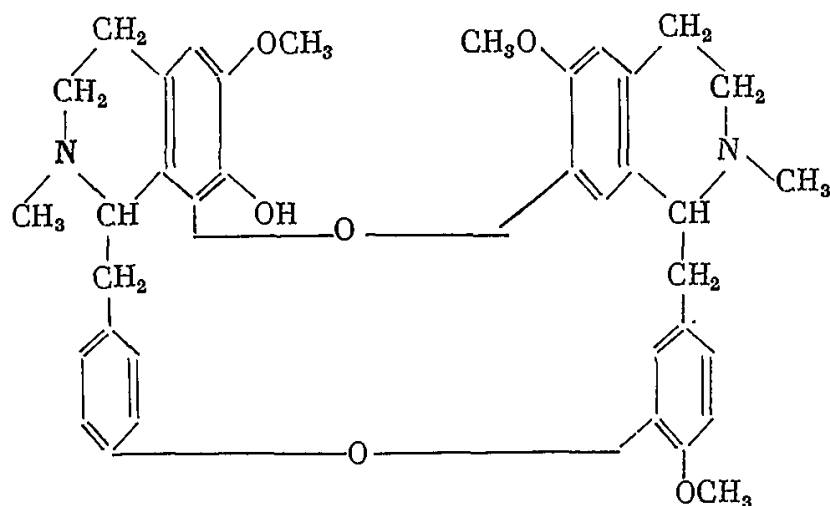


Для определения положения гидроксильной группы был проведен распад О-этил-N-метилдафнандрина; при этом был получен указанный выше 4-метокси-3,4'-дифенилоксид-1,1'-диальдегид. Это показывает, что фенольная группа находится в тетрагидроизохинолиновой части молекулы дафнандрина, а не в бензольной, как это наблюдается у оксиакантина.

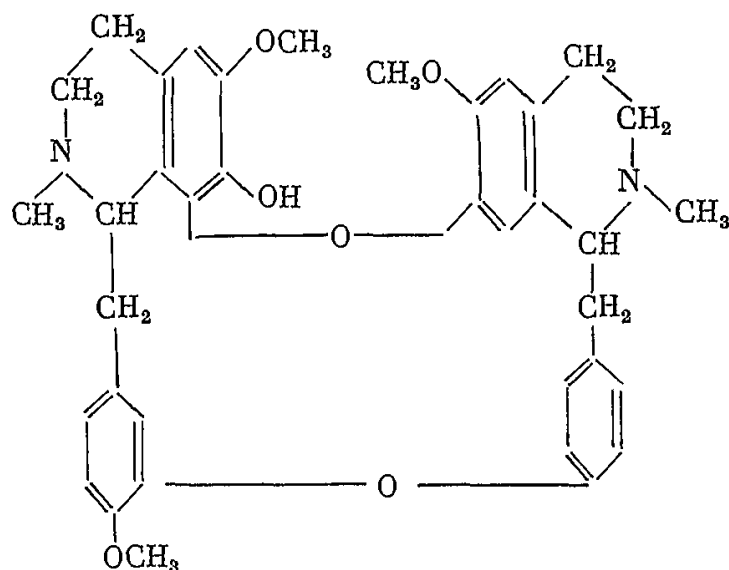
Поскольку дафнандрин дает положительную реакцию с реактивом Миллона, его фенольная гидроксильная группа может занимать положение 7 в изохинолиновом кольце¹.

На основании приведенных данных, а также результатов рентгеновского анализа N-метилдафнандрин должен иметь строение

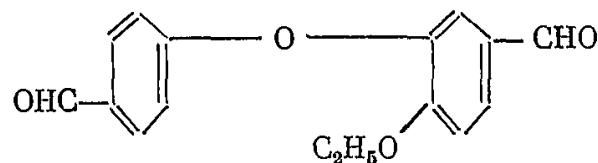
¹ Положение фенольных групп может быть в некоторых случаях установлено при помощи реакции с миллоновым реактивом [2]. На ряде замещенных фенолов установлено, что алкалоиды, содержащие фенольную группу в положении 7 изохинолинового или в положении 4 бензильного остатка, дают положительную реакцию с реактивом Миллона, тогда как алкалоиды с фенольной группой в положении 6 изохинолиновой части молекулы этой реакции не дают.



или



Да ф н о л и н, $C_{35}H_{36}O_6N_2$, содержит две фенольные гидроксильные группы, две метоксильные, N-метильную и иминную группы. В противоположность дафнандрину он имеет сильно выраженный фенольный характер. При метилировании диазометаном метилируется одна гидроксильная группа и получается О-метилдафнолин, идентичный с дафнандрином. Следовательно, дафнолин является нордафнандрином. Это подтверждается также идентичностью рентгеновских снимков производных обоих алкалоидов и указывает, что одна гидроксильная группа находится в положении 7. Положение второй фенольной гидроксильной группы в дафнолине было выяснено при расщеплении его О-этилового эфира по Гофману с последующим окислением дес-основания озоном. При этом был выделен 4-этоксид-3,4'-дифенилоксид-1,1'-диальдегид, идентичный с полученным из О-этилоксиакантина



Этим было доказано, что вторая фенольная гидроксильная группа занимает положение 4 в дифенилоксидной части молекулы.

Таким образом, оба алкалоида отличаются только тем, что на месте метоксильной группы в положении 4 в нижнем бензольном кольце дафнандрина в дафнолине стоит гидроксильная группа.

А р о м а л и н, $C_{36}H_{38}O_6N_2$, содержит две метоксильные, две N-метильные группы: обладает фенольными свойствами и содержит две фенольные

гидроксильные группы. Аромалин дает положительную реакцию с реактивом Миллона; поэтому одна из фенольных гидроксильных групп должна занимать в нем то же положение 7, как и в дафнолине. Дииодметилат О-диэтиларомалина образует при гофманском распаде дес-основание. Сравнение рентгеновских снимков дииодметилата этого дес-основания и дииодметилата дес-N-метил-О-диэтилдафнолина показало, что они идентичны.

Спектры поглощения дафнолина и аромалина оказались также близкими. На основании этих данных сделан вывод, что аромалин является N-метилдафнолином.

Л и т е р а т у р а

1. J. Bick, Ewen, A. Todd. J. Chem. Soc., 2767 (1949).
2. H. King. J. Chem. Soc., 1472 (1937); 737 (1940).

13. ЦЕФАРАНТИН $C_{37}H_{38}O_6N_2$

Из растения *Stephania cepharantha* S. Moore Кондо и сотрудники [1] выделили алкалоид, названный ц е ф а р а н т и н о м.

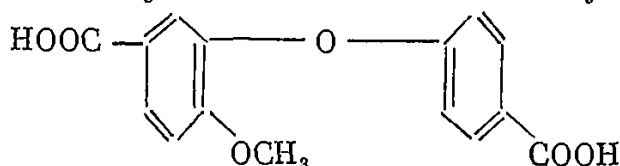
Физические свойства

Цефарантин представляет собой аморфный желтоватый порошок, темп. пл. $145-155^\circ$, $[\alpha]_D = +277^\circ$ ($CHCl_3$). Легко растворим в обычных растворителях, кроме петroleйного эфира.

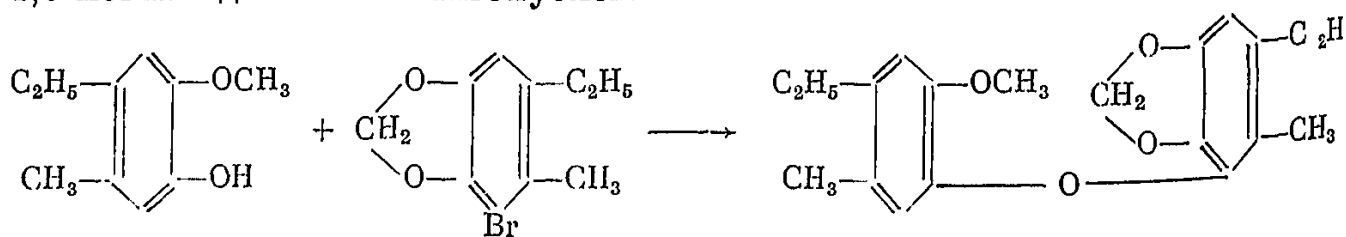
Химические свойства и строение

Цефарантин — двутретичное основание, дает аморфный дииодметилат, темп. пл. 253° , содержит две метоксильные, одну метилендиокси- и две N-метильные группы; не содержит ни спиртовых, ни фенольных гидроксильных групп. В первой стадии гофманского распада образуются два изомерных дес-основания: оптически активное, β -дес-N-метилцефарантин, и оптически неактивное, α -дес-N-метилцефарантин.

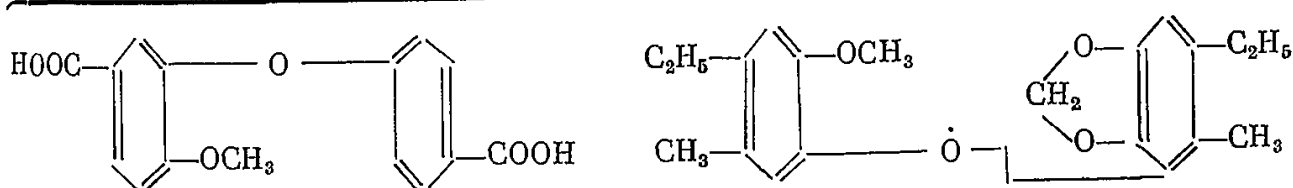
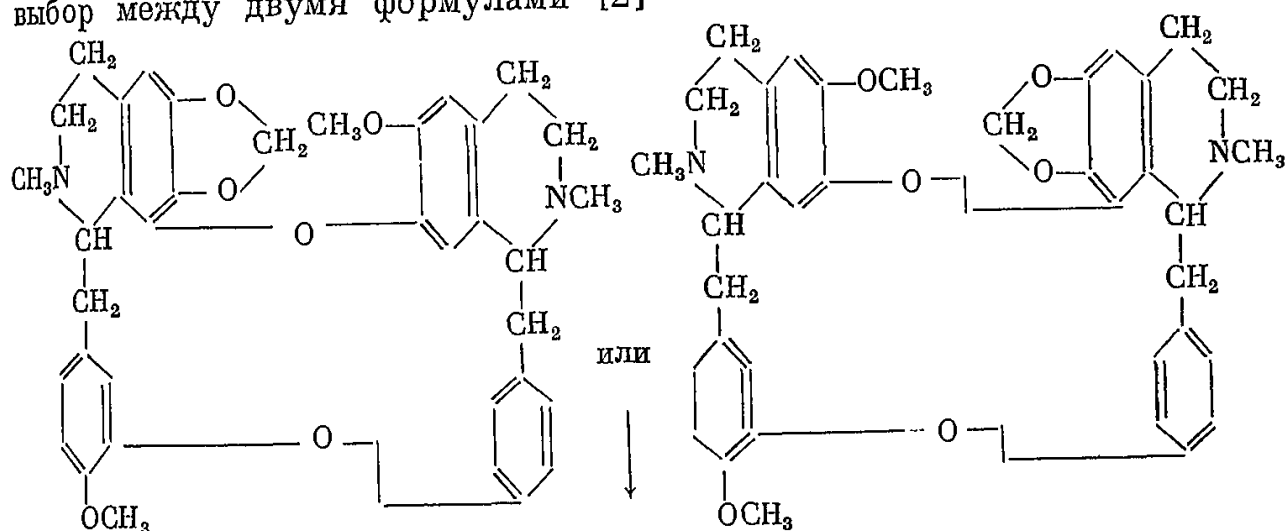
Во второй стадии гофманского распада α -дес-основания отщепляется триметиламин, и получается безазотистое вещество $C_{35}H_{30}O_7$, $0,5CH_3OH$. При окислении дес-основания при помощи $KMnO_4$ образуется кислота $C_{15}H_{12}O_6$, идентичная с полученной аналогичным путем из оксиакантина



Подвергая дес-основание окислению озоном, удалось выделить диальдегид, соответствующий указанной выше кислоте, и азотсодержащий диальдегид, в котором имеется метилендиокси- и метоксильная группы. Этот диальдегид при гофманском распаде легко дает дважды ненасыщенный дивинилдиальдегид. Последний при гидрировании с последующим восстановлением по Клемменсену образует вещество, идентичное с 2-метокси-2',3'-метилендиокси-5,6'-диметил-4,5'-диэтилдифениловым эфиром. Этот эфир получен при конденсации 5-окси-4-метокси-2-этилтоуола с 6-бром-4,5-метилендиокси-2-этилтолуолом



На основании описанных выше реакций для цефарантина остается выбор между двумя формулами [2]



Цефарантин, так же как и изотетраиндрин, обладает антитуберкулезными свойствами.

Л и т е р а т у р а

1. Н. К о н д о и сотр. U. S. Pat., 2206407 (С., 1941, I, 929); J. Pharm. Soc. Japan 58, 276 (1938).
2. Н. К о н д о, К е и м а т с у. Ber., 71, 2553 (1938).

14. ТРИЛОБИН $C_{36}H_{36}O_5N_2$

Трилобин был найден Кондо в 1924 г. в растениях *Cocculus trilobus* DC. и *Cocculus sarmentosus* Diels. (сем. *Menispermaceae*), произрастающих в Японии.

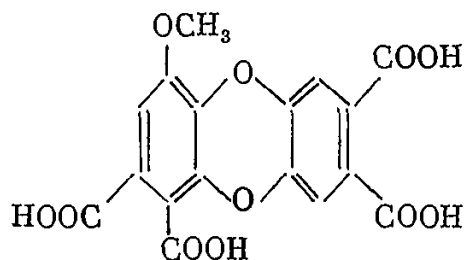
Физические свойства

Трилобин кристаллизуется из ацетона в длинных бесцветных призмах, темп. пл. 235° , $[\alpha]_D = +296^\circ$. Кристаллическое основание трудно растворимо в ацетоне, эфире и спирте, легко растворимо в хлороформе и бензоле, нерастворимо в едких щелочах. Дает кристаллические соли, из которых хлор- и бромгидрат отличаются малой растворимостью в воде.

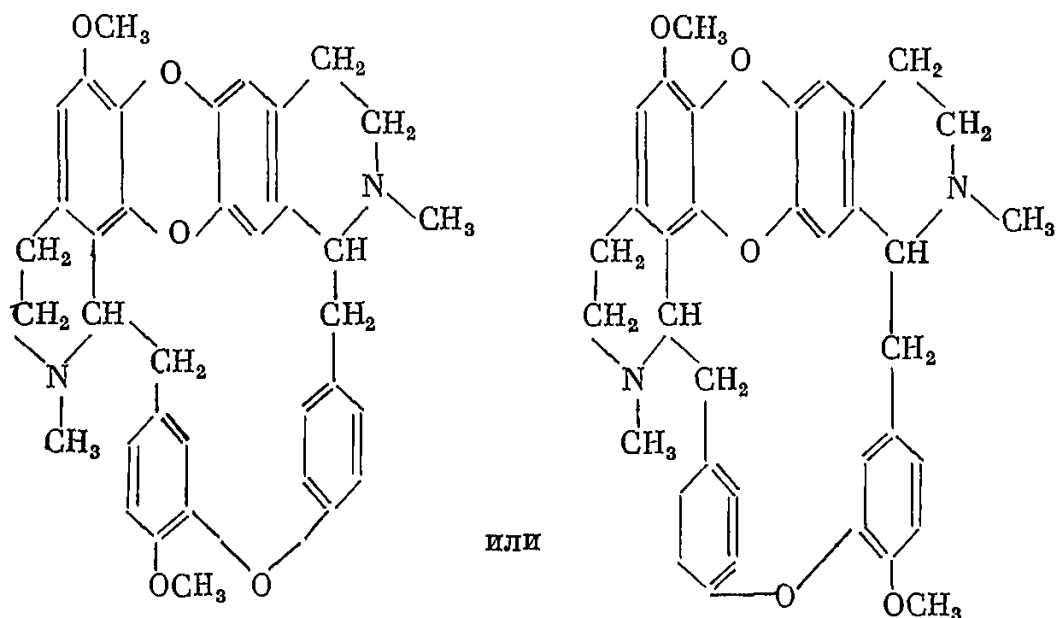
Химические свойства и строение

Трилобин содержит две метоксильные группы; три остающихся атома кислорода находятся в дифенилоксидной форме. При гофманском распаде трилобин дает оптически неактивный дес-N-метилтрилобин. Последний при окислении образует характерную безазотистую кислоту, идентичную с 4-метокси-3,4'-дифенилоксид-1,1'-дикарбоновой кислотой, с которой мы уже неоднократно встречались. Кроме этой кислоты, получается еще азотосодержащий остаток, имеющий свойства диальдегида.

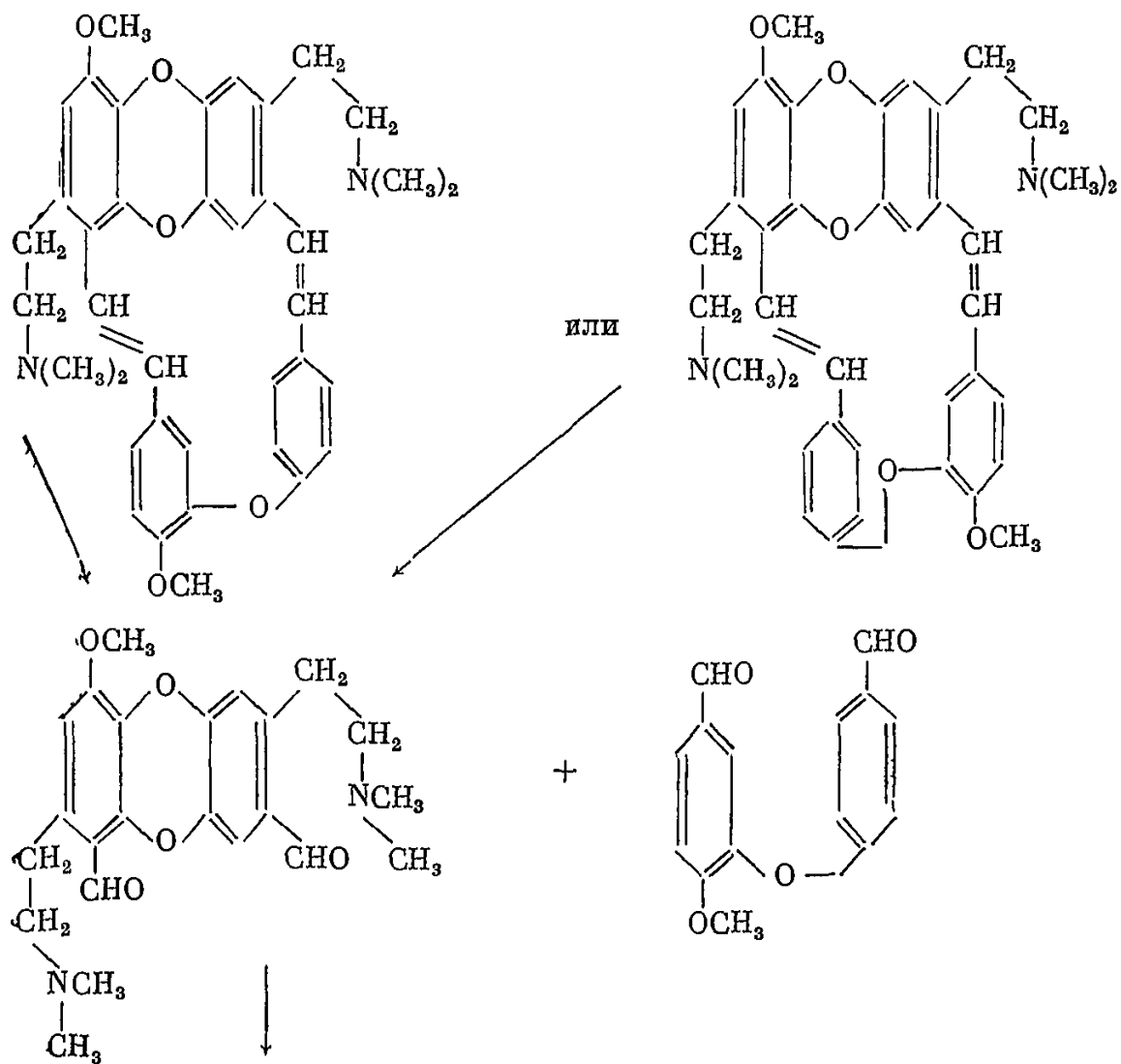
При дальнейшем гофманском распаде получается дивинилдиальдегид, дающий при окислении метоксидифенилендиоксид—тетракарбоновую кислоту $C_{17}H_{10}O_{11}$, для которой Фальтис предложил следующее строение:

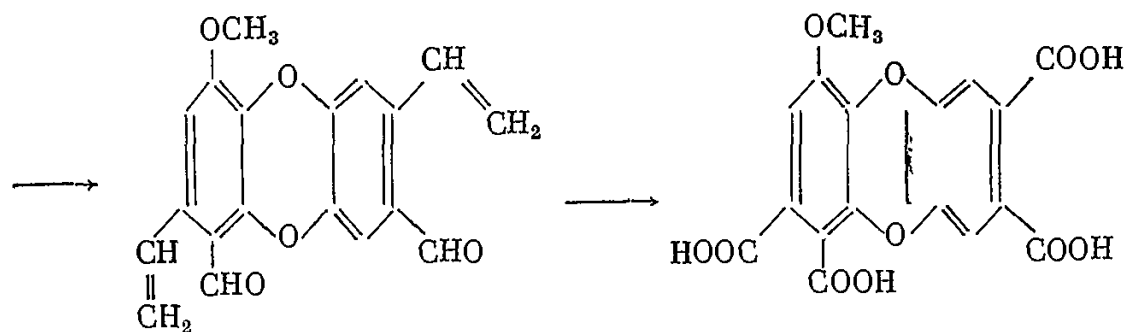


На основании этих данных строение трилобина можно представить одной из следующих формул:



Распад трилобина изображается следующей схемой:





15. ИЗОТРИЛОБИН $C_{36}H_{36}O_5N_2$

Изо три л о б и н был выделен Кондо и Нарита в 1924 г. из *Cocculus trilobus* DC. (сем. *Menispermaceae*) и назван гомотрилобином. Позже, когда выяснилось, что он изомерен с трилобином, это название было изменено в изотрилобин.

Физические свойства

Изотрилобин кристаллизуется из спирта в призмах, темп. пл. 215° $[\alpha]_D = +314,8^\circ$ ($CHCl_3$). Довольно легко растворим в ацетоне, бензол и хлороформе, трудно растворим в эфире и спирте.

Химические свойства

При гофманском распаде дает оптически неактивный дес-N-метил-изотрилобин, темп. пл. 115° .

Изотрилобин дает те же продукты распада, что и трилобин, возможно, что эти алкалоиды отличаются различным положением метоксильной группы в изохинолиновой части молекулы.

16. МЕНИЗАРИН $C_{36}H_{34}O_6N_2$ И НОРМЕНИЗАРИН $C_{35}H_{32}O_6N_2$

М е н и з а р и н был найден Кондо и сотрудниками в 1924 г. в *Cocculus sarmmentosus* Diels. (сем. *Menispermaceae*).

Н о р м е н и з а р и н выделен из *Cocculus trilobus* DC.

Физические свойства

М е н и з а р и н — кристаллизуется из эфира или ацетона в микроскопических табличках, темп. пл. 203° , $[\alpha]_D = +149,4^\circ$ ($CHCl_3$). Дает хлоргидрат в золотисто-желтых иглах, темп. пл. 279° (с разлож.).

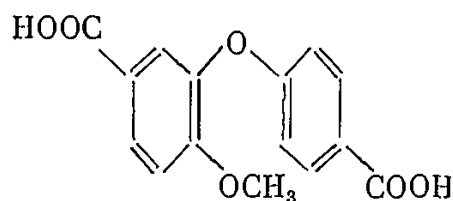
Н о р м е н и з а р и н — кристаллическое основание, темп. пл. 223° , $[\alpha]_D = +190,3^\circ$.

Химические свойства и строение

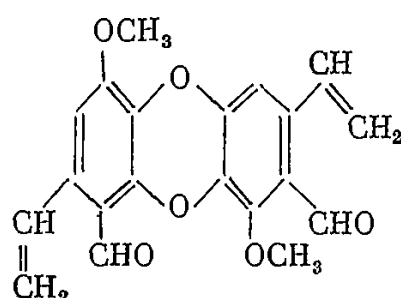
М е н и з а р и н является двутретичным основанием, содержащим N-метильную группу; три кислородных атома находятся в нем в виде метоксильных групп, а три остальных — в эфирной форме. Цветная реакция со смесью азотной и серной кислот, а также спектр поглощения дигидроменизарина аналогичны трилобину и изотрилобину.

Изучение продуктов окисления менизарина и гофманский распад дают представление о строении этого алкалоида.

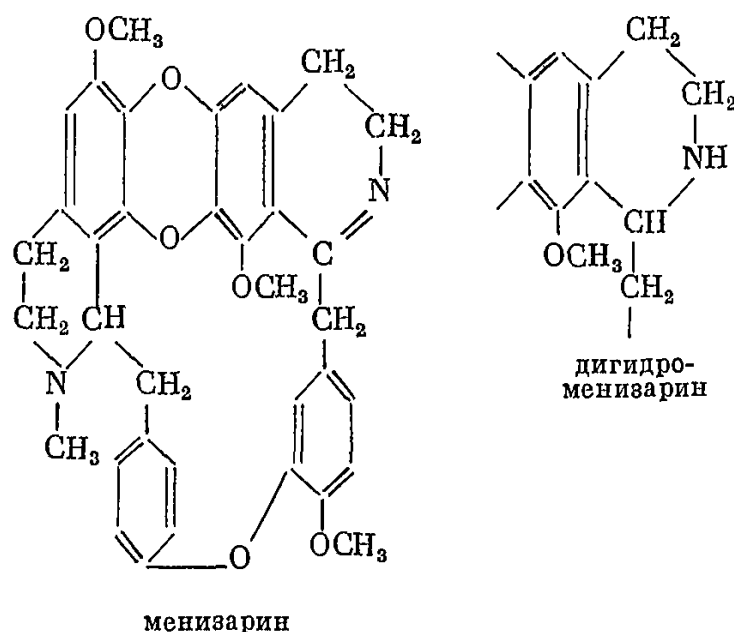
При окислении дигидроменизарина перманганатом калия получается ранее нами уже описанная дикарбоновая кислота



При гофманском расщеплении дигидроменизарина получается дес-основание, образующее при окислении озоном аминоальдегид состава $C_{24}H_{30}O_6N_2$. При кипячении со щелочью диодметилат его дает безазотистое вещество $C_{20}H_{16}O_6$, которое рассматривается как ненасыщенный винилальдегид диоксидифениленового типа



На основании этих данных можно для менизарина предложить следующую предварительную формулу [1], в которой пока не доказано точное распределение метоксильных групп и эфирных мостиков в изохинолиновой части молекулы:



Норменизарин при метилировании диазометаном переходит в менизарин.

Л и т е р а т у р а

1. Н. К о н д о, М. Т о м и т а. J. pharm. Soc. Japan., 50, 91 (C., 1930, II, 2389); 55, 100 (C., 1935, II, 3511).

17. МИКРАНТИН $C_{34}H_{32}O_6N_2$

Из австралийских растений *Daphnandra repandula* F. Muell. Бэнкрофт выделил в 1886 г. микрантин вместе с алкалоидами дафнандрином и дафнолином. В 1914 г. Пимэн выделил микрантин из *D. micrantha* Benth.

Физические свойства

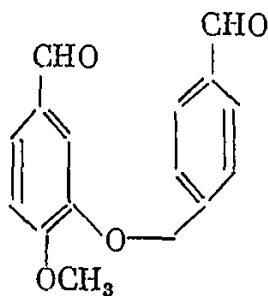
Микрантин кристаллизуется из этилацетата в иглах, которые размягчаются при 185° и плавятся при $194-196^\circ$; $[\alpha]_D = -331^\circ$ ($CHCl_3$). Растворим в хлороформе и этаноле. Трудно растворяется в метаноле, этилацетате, бензоле и эфире. Микрантин дает синее окрашивание со смесью азотной и серной кислот, специфичное для алкалоидов трилобина и менизарина (дифенилендиоксидной системы).

Химические свойства и строение

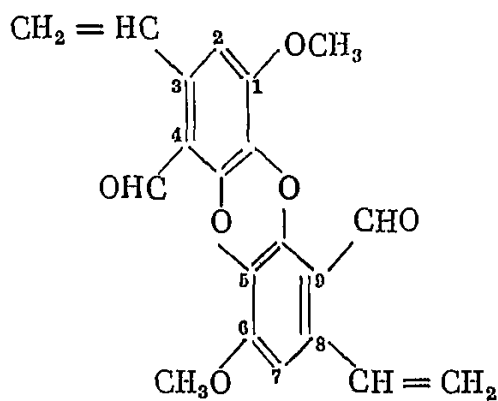
Микрантин содержит две фенольные гидроксильные группы и одну метоксильную группу, три остающиеся атома кислорода имеют индифферентный эфирный характер. Один атом азота в нем третичный, другой вторичный.

Строение микрантина было установлено на основании изучения продуктов гофманского распада и биогенетических соображений [1].

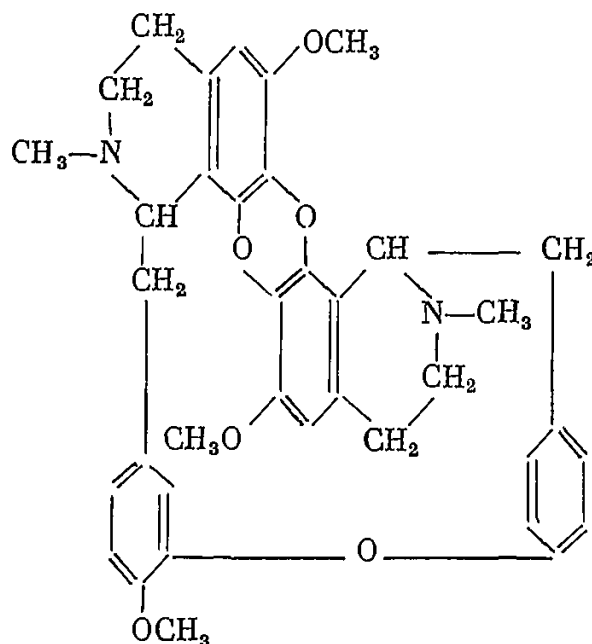
При гофманском расщеплении диметилового эфира N-метилдидиодметилата микрантина образуется оптически неактивное дес-основание, содержащее три метоксильные группы. Это подтверждает, что в микрантине имеются две гидроксильные группы и одна метоксильная группа. После повторного гофманского распада полученное безазотистое вещество окислялось озоном и дало два вещества: одно из них идентично с 5,4'-диформил-2-метоксидифениловым эфиром



второе — повидимому, с 4,9-диформил-1,6-диметокси-3,8-дивинил-дифенилендиоксидом



На основании этих данных для О,О,Н-триметилмикрантина предложена следующая формула:



Л и т е р а т у р а

1. J. Bick, A. Todd. J. Chem. Soc., 1606 (1950).

18. АМБАЛИН $C_{38}H_{42}O_{10}N_2$

Амбалин был выделен Сантосом и Квибианом в 1934 г. из растения *Ruscarrhena manillensis* Vidal., встречающегося на Филиппинских островах.

Физические свойства

Амбалин имеет темп. пл. 123° , $[\alpha]_D = +143,2^\circ$ (в хлороформе).

Химические свойства

Оба атома азота третичные и находятся в форме N-метильных групп. Из кислородных атомов два находятся в виде метилendioксигруппы, три — в виде метоксильных групп и один — в виде карбонильной группы.

Фенольных гидроксильных и лактонных групп амбалин не содержит. Дает оксим и фенилгидразон. Формула может быть развернута в $C_{31}H_{25}O_4(O_2CH_2)(OCH_3)_3(CO)(NCH_3)_2$.

19. ИЗОХОНДРОДЕНДРИН $C_{36}H_{38}O_6N_2$

История изохондродендрина и близких к нему алкалоидов крайне запутана как вследствие трудности очистки и идентификации, так и вследствие неясности ботанического происхождения.

В 1843 г. Мак-Леган выделил из коры *Nectandra Rodiae* Hook. два алкалоида, названные им бебирином (*Bebeerin*) и сепирином (*Sepeerin*).

Позже (1860) Вальц утверждал, что бебирин Мак-Легана будто бы идентичен с буксином, выделенным Форэ (1869) из *Buxus sempervirens* L. Флюкигер тоже поддерживал это мнение и, кроме того, утверждал, что пелозин, полученный Виггерсом (1840) из корней *Cissampelos Pareira* L. (известного в продаже под названием *Pareira brava*), а самим Флюкигером

из *Chondrodendron platyphyllum* (St. Hil.) Miers (настоящая кора *Pareira brava*), — тоже идентичен с мак-легановским бебиринном.

Шольтц (1896—1899) подтвердил, что бебирин и пелозин действительно идентичны между собой, но отличны от буксина. Долгое время ничего нового не было известно о трех алкалоидах, выделенных Мак-Леганом (1869) из *Nectandra Rodiaei*.

В 1921 г. Фальтис и Нейман указали, что действительным источником *Pareira brava* является не *Cissampelos Pareira* L., а *Chondrodendron platyphyllum* и что поэтому алкалоиды, раньше называвшиеся бебиринами, правильнее называть хондродендринами. Последующие работы производились главным образом с продажным бебиринсульфатом *Bebeerinum sulfuricum*, получаемым из *Pareira brava*.

Работы Фальтиса и Шольтца показали, что этот бебиринсульфат представляет собой смесь, в состав которой входят по меньшей мере четыре алкалоида, а именно:

1. α -Хондродендрин $C_{35}H_{38}O_6N_2$ (α -бебирин).
2. β -Хондродендрин $C_{35}H_{38}O_6N_2$ (β -бебирин).
3. Изохондродендрин $C_{36}H_{38}O_6N_2$ (изобебирин).
4. Хондронин $C_{18}H_{21}O_4N$ (или, вероятнее, $C_{36}H_{42}O_8N_2$).

Физические свойства

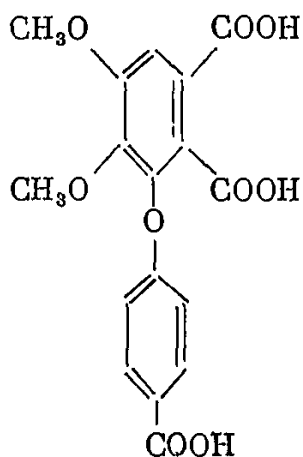
Изохондродендрин кристаллизуется из метилового спирта в микроскопических иглах; темп. пл. 316° (с разлож.); $[\alpha]_D = +47,7^\circ$ (в пиридине) Трудно растворим в спирте, хлороформе и петролейном эфире, легко растворим в пиридине. Дает кристаллический сульфат и хлоргидрат.

Химические свойства и строение

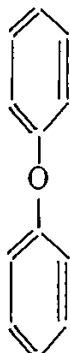
Изохондродендрин является довольно слабым двутретичным основанием, содержащим две N-метильные группы. Два кислородных атома находятся в виде метоксильных групп, два — в виде фенольных гидроксильных групп, а два имеют индифферентный эфирный характер.

При гофманском распаде О, О-диметилового эфира после второй стадии получилось безазотистое вещество $C_{36}H_{32}O_6$, которое дало при окислении трикарбоновую кислоту состава $C_{17}H_{14}O_9$, содержащую две метоксильные группы.

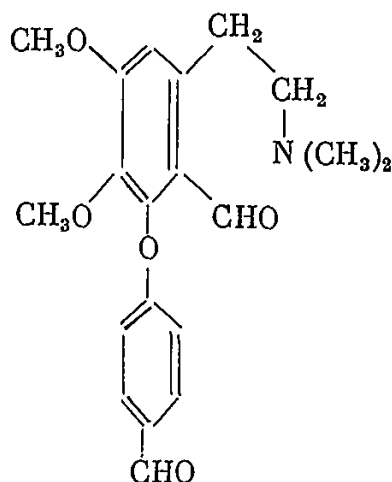
Путем синтеза удалось установить строение этого продукта распада: трикарбоновая кислота имеет строение 2,3-диметокси-1,1'-дифенилоксид-5,6,4'-трикарбоновой кислоты



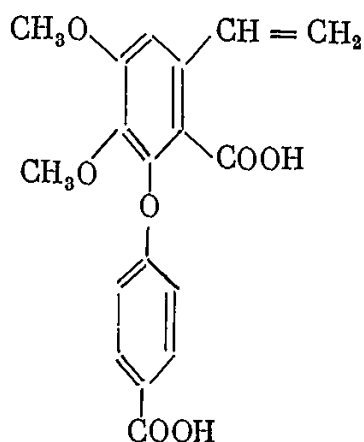
Течение гофманского распада метилированного изохондродендрина показывает, что оба атома азота связаны моноциклически, а образование кислоты, происходящей от дифенилоксида, показывает, что в его молекуле имеется группировка



При окислении озонем дес-основания из изохондродендрина образуется 2,3-диметокси-6,4'-диальдегид-5-диметиламиноэтилдифенилоксид



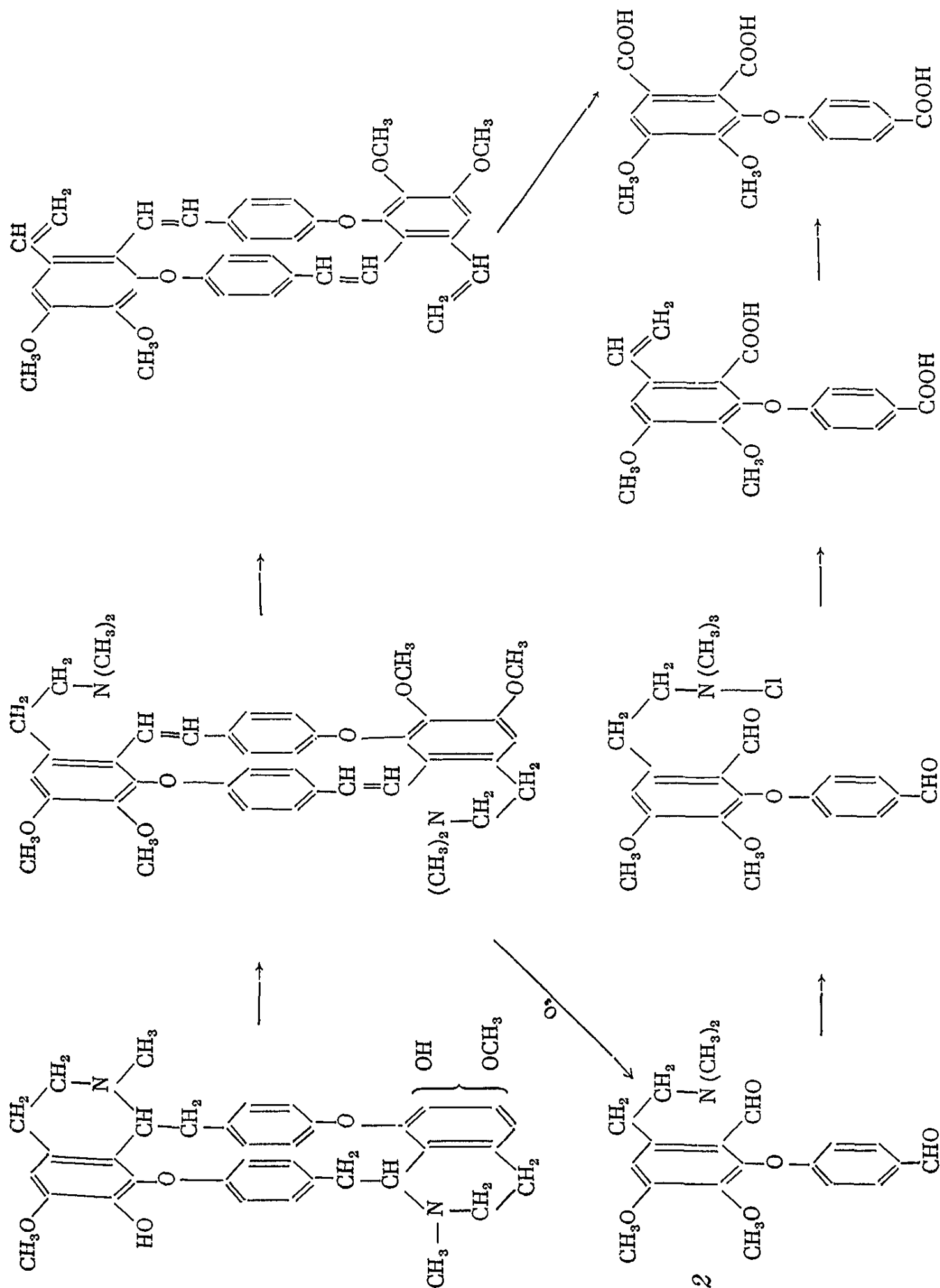
Хлорметилат последнего при окислении и последующем нагревании с КОН дал дикарбоновую кислоту, имеющую строение 2,3-диметокси-6,4'-дикарбокси-5-винилдифенилоксида



с выходом более 60 %. Это показывает, что молекула изохондродендрина построена из двух одинаковых частей.

На основании положительной реакции Миллона можно заключить, что по крайней мере одна из гидроксильных групп в изохондродендрине расположена рядом с кислородным мостиком.

Все приведенные данные позволяют выразить строение изохондродендрина и продуктов его превращения следующей схемой:



Эти формулы хорошо объясняют образование двух молекул трикарбонной кислоты при окислении безазотистого продукта распада.

20. О-МЕТИЛИЗОХОНДРОДЕНДРИН $C_{33}H_{42}O_6N_2$

О-Метилизохондродендрин выделен из *Stephania cepharantha*, *Cissampelos insularis* Murk. и из *Chondrodendron tomentosum*.

Физические и химические свойства

О-Метилизохондродендрин плавится при 273° ; $[\alpha]_D = -30^\circ$. По своим свойствам и свойствам продуктов гофманского распада оказался идентичным с диметиловым эфиром изохондродендрина.

21. d, α -ХОНДРОДЕНДРИН $C_{36}H_{33}O_6N_2$

История открытия этого алкалоида уже рассмотрена выше при изохондродендрине.

Хондродендрин находится в *Chondrodendron platyphyllum* (St. Hil.) Miers, иногда в правовращающей, иногда в рацемической форме.

Особенно интересно, что, как показал Шпет, левовращающая форма α -хондродендрина оказалась идентичной с алкалоидом l-курином, выделенным из южноамериканского стрельного яда курапе.

Физические свойства

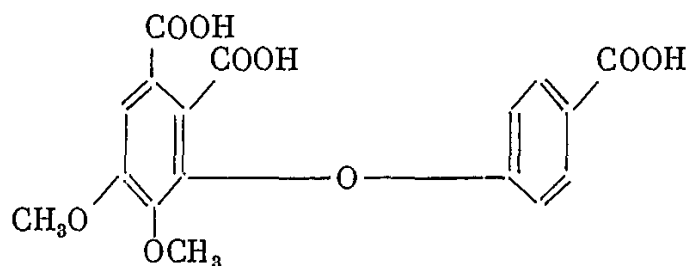
α -Хондродендрин может быть получен в кристаллическом виде только из метилового спирта и из бензола. Легко растворим в ацетоне и хлороформе, трудно растворим в метиловом спирте.

Темп. пл. 214° , $[\alpha]_D = +328^\circ$ (в пиридине). Рацемическое основание имеет гораздо более высокую темп. пл., а именно $299-300^\circ$. Дает ряд кристаллических солей, например хлоргидрат, темп. пл. $259-260^\circ$, иодметилат, темп. пл. $268-270^\circ$.

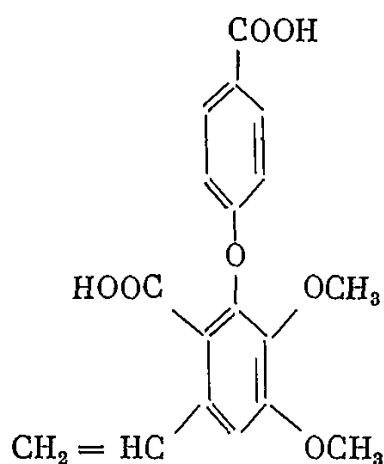
Химические свойства

d- α -Хондродендрину долгое время приписывался состав $C_{18}H_{19}O_3N$, однако работы Шпета и Фальтиса показали, что ему следует приписать удвоенную формулу.

Хондродендрин является двутретичным основанием, содержащим две N-метильные группы. Два кислородных атома находятся в нем в виде метоксильных групп, два — в виде фенольных гидроксильных групп, а два имеют индифферентный эфирный характер. При гофманском распаде образуется, после 2-й стадии, безазотистое вещество $C_{36}H_{32}O_6$, при окислении которого была получена та же самая 2,3-диметокси-1,1'-дифенилоксид-5,6,4'-трикарбонная кислота, как и при аналогичном распаде изохондродендрина.

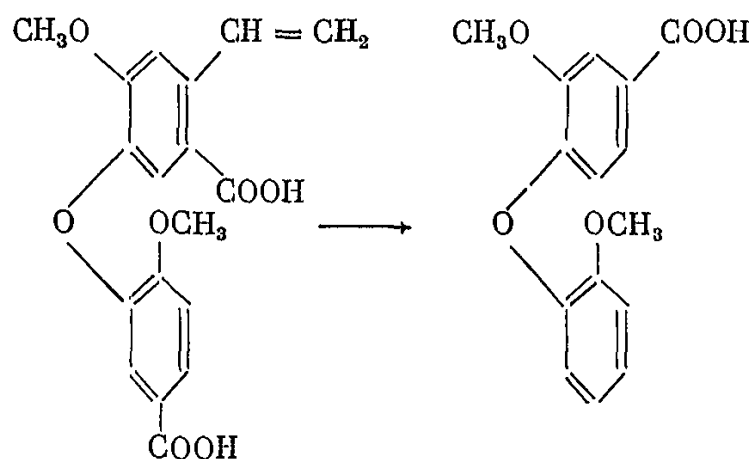


Таким образом, часть молекулы хондродендрина построена так же, как и у изохондродендрина. При окислении дес-основания, полученного после первой стадии гофманского распада метилированного хондродендрина, был получен ненасыщенный диальдегид, который после вторичного гофманского распада и окисления дал дикарбоновую кислоту состава $C_{18}H_{16}O_7$, идентичную с кислотой, полученной аналогичным путем и из изохондродендрина и имеющей строение

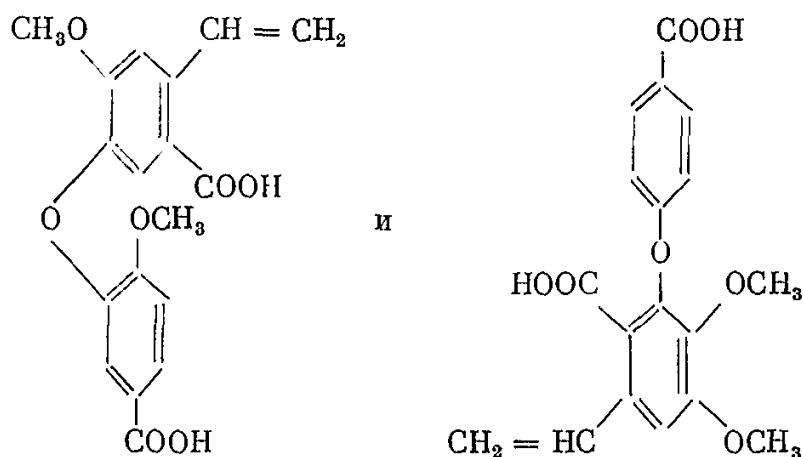


Наряду с этим диальдегидом получился, однако, еще его изомер, который дал при вторичном гофманском распада и окислении кислоту $C_{18}H_{16}O_7$, изомерную с упомянутой выше дикарбоновой кислотой.

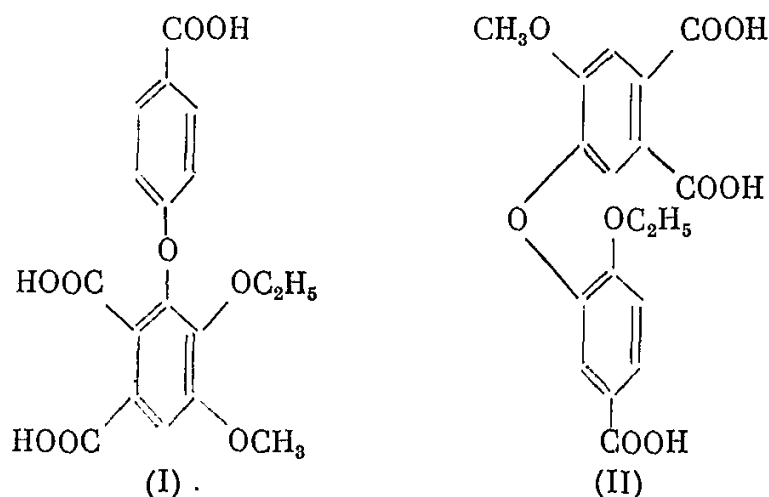
Строение этой второй кислоты определяется тем, что она дает при окислении и отщеплении двух молекул CO_2 кислоту, идентичную с синтетической 2,2'-диметокси-1,1'-дифенилоксид-4-карбоновой кислотой. Строение дикарбоновой кислоты поэтому выражается формулой



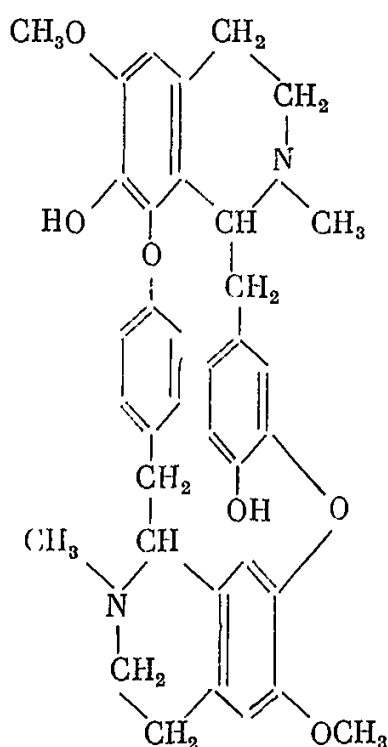
Это показывает, что, в то время как молекула изохондродендрина построена симметрично и дает в результате распада одну дикарбоновую кислоту, строение хондродендрина, дающего две изомерные кислоты, должно быть несимметричным



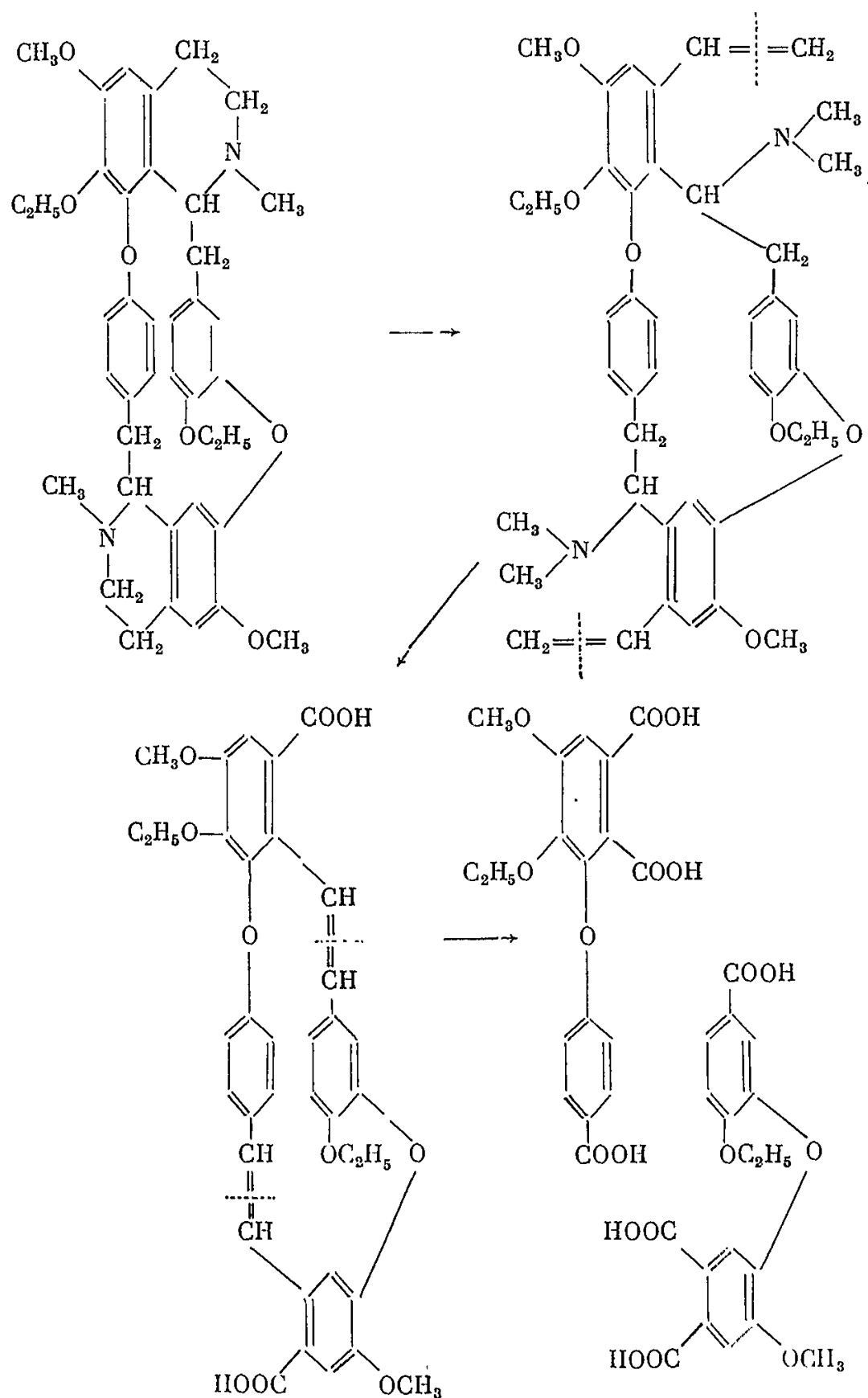
Положение гидроксильных групп в α -хондрондрине (бебирин) было доказано тем, что при гофманском распаде О-диэтилхондрондрина получается безазотистое вещество $C_{38}H_{36}O_6$, которое при окислении его $KMnO_4$ превращается в две кислоты состава $C_{18}H_{16}O_9$, идентичные с синтетически полученными 2-этоксидифенилоксид-4',5,6-трикарбоновой кислотой (I) и 2-метоксидифенилоксид-4,5,5'-трикарбоновой кислотой (II)



Эти данные приводят к следующей формуле хондрондрина:



Приведенная формула хорошо объясняет образование описанных выше продуктов распада, получение которых можно изобразить следующей схемой:



22. β -ХОНДРОЕНДРИН (β -БЕБИРИН) $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{O}_4\text{N}$ И ХОНДРОДИН $\text{C}_{13}\text{H}_{21}\text{O}_4\text{N}$

История открытия этих алкалоидов изложена выше при изохондродендрине.

Физические свойства

β -Хондродендрин — является аморфным веществом, дающим аморфные соли, темп. пл. $142-150^\circ$, $[\alpha]_D = +28,6^\circ$ (в спиртовом растворе). Подметилат получен в виде мелких кристаллов, темп. пл. $258-259^\circ$.

Хондродин — тоже является аморфным веществом; трудно растворим в спирте, ацетоне, эфире и хлороформе, легко растворим в пиридине; темп. пл. 218—220°, $[\alpha]_D = -75^\circ$ (в спиртовом растворе).

Химические свойства

Химические свойства их сходны с α -хондродендрином; β -хондродендрин содержит одну метоксильную и одну фенольную гидроксильную группу, тогда как хондродин содержит две гидроксильные группы.

23. ХОНДРОФОЛИН $C_{35}H_{36}O_6N_2 \cdot 2H_2O$

Хондрофоллин найден в *Chondrodendron platyphyllum* (St. Hil.) Miers наряду с изохондродендрином и *l*-курином.

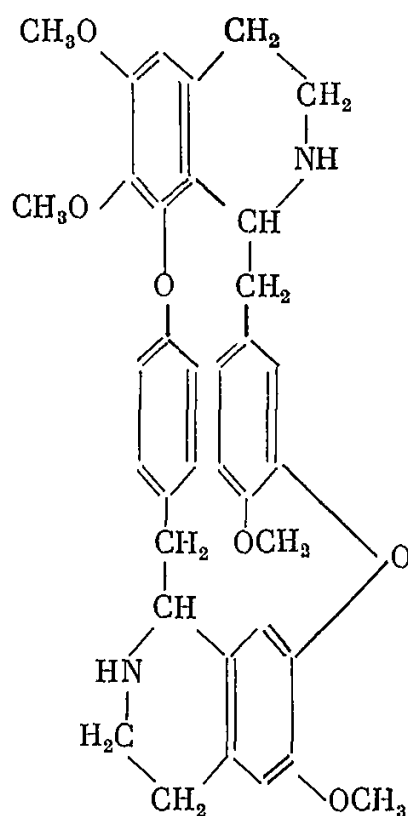
Физические свойства

Хондрофоллин кристаллизуется из метилового спирта в треугольных пластинках, темп. пл. 135°, $[\alpha]_D = -280,6^\circ$.

Химические свойства и строение

Хондрофоллин содержит фенольную гидроксильную и три метоксильные группы. Дает желатинсообразный иодметилат и хлорметилат. Последний при гофманском распаде образует смесь дес-оснований, разделившихся в виде иодметилатов, из которых был выделен рацемический иодметилат, темп. пл. 237°, и левовращающий, темп. пл. 190°. Эти иодметилаты оказались идентичными с иодметилатами, дес-О-метил- α -хондродендрина.

На основании этих данных для О-метилхондрофолина была предложена следующая формула [1]:



Л и т е р а т у р а

24. ИНСУЛАРИН $C_{33}H_{40}O_6N_2$

Инсуларин был открыт Кондо [1] в 1929 г. в корнях произрастающего в Японии растения *Cissampelos insularis* Murk. (сем. *Menispermaceae*).

В 1943 г. он был найден в *C. ochiaiana*.

Физические свойства

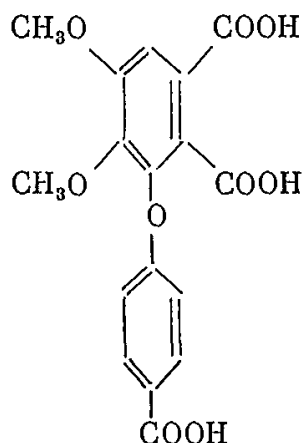
Инсуларин — желтое, аморфное вещество, $[\alpha]_D = +27,9^\circ$. Не дает кристаллических солей; легко растворим в эфире.

Химические свойства и строение [2]

Инсуларин содержит две N-метильные группы. Три атома кислорода находятся в нем в виде метоксильных, а три — в виде эфирных групп. При гофманском распаде он ведет себя аналогично прочим алкалоидам этой группы. После второй стадии распада он дает безазотистое вещество $C_{36}H_{30}O_6$.

При окислении безазотистого вещества озоном получается формальдегид. Дальнейшее окисление реакционной смеси при помощи $KMnO_4$ в ацетоне дает три кислоты:

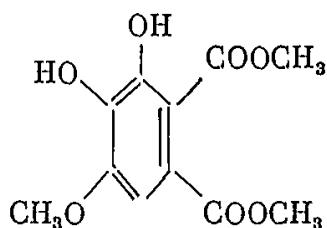
1) 2,3-диметокси-1,1'-дифенилоксид-5,6,4'-трикарбоновую кислоту, полученную аналогичным путем из изохондродендрина и имеющую строение



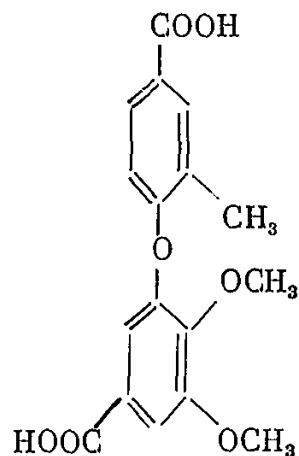
2) 4-метоксиизофталевую кислоту и

3) инсулариновую кислоту $C_{17}H_{12}O_9$.

Строение инсулариновой кислоты было доказано тем, что ее триметилловый эфир переходит при омылении и восстановлении в 3,4-диокси-диметилловый эфир 5-метоксифталевой кислоты

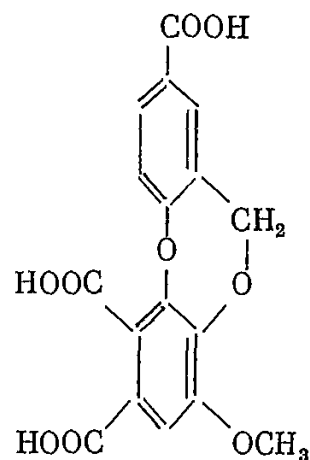


Инсулариновая кислота при нагревании с бромистоводородной и ледяной уксусной кислотами с последующим метилпропаном диазометаном и омылением переходит в двуосновную кислоту, идентичную с 2,3-диметокси-2'-метилдифенилоксид-4',5-дикарбоновой кислотой

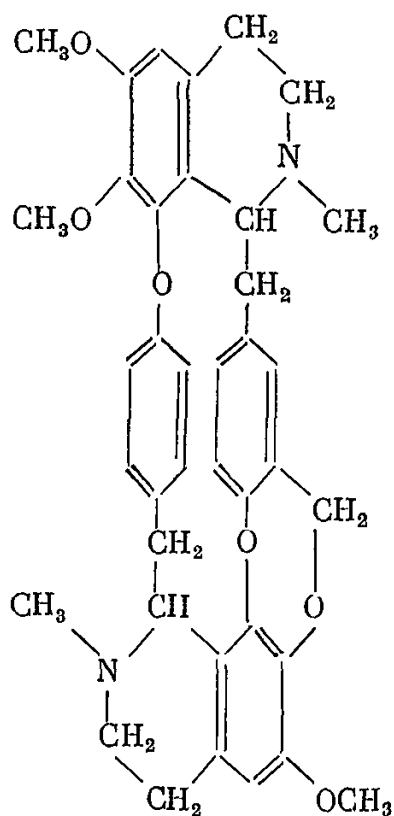


полученной синтетическим путем.

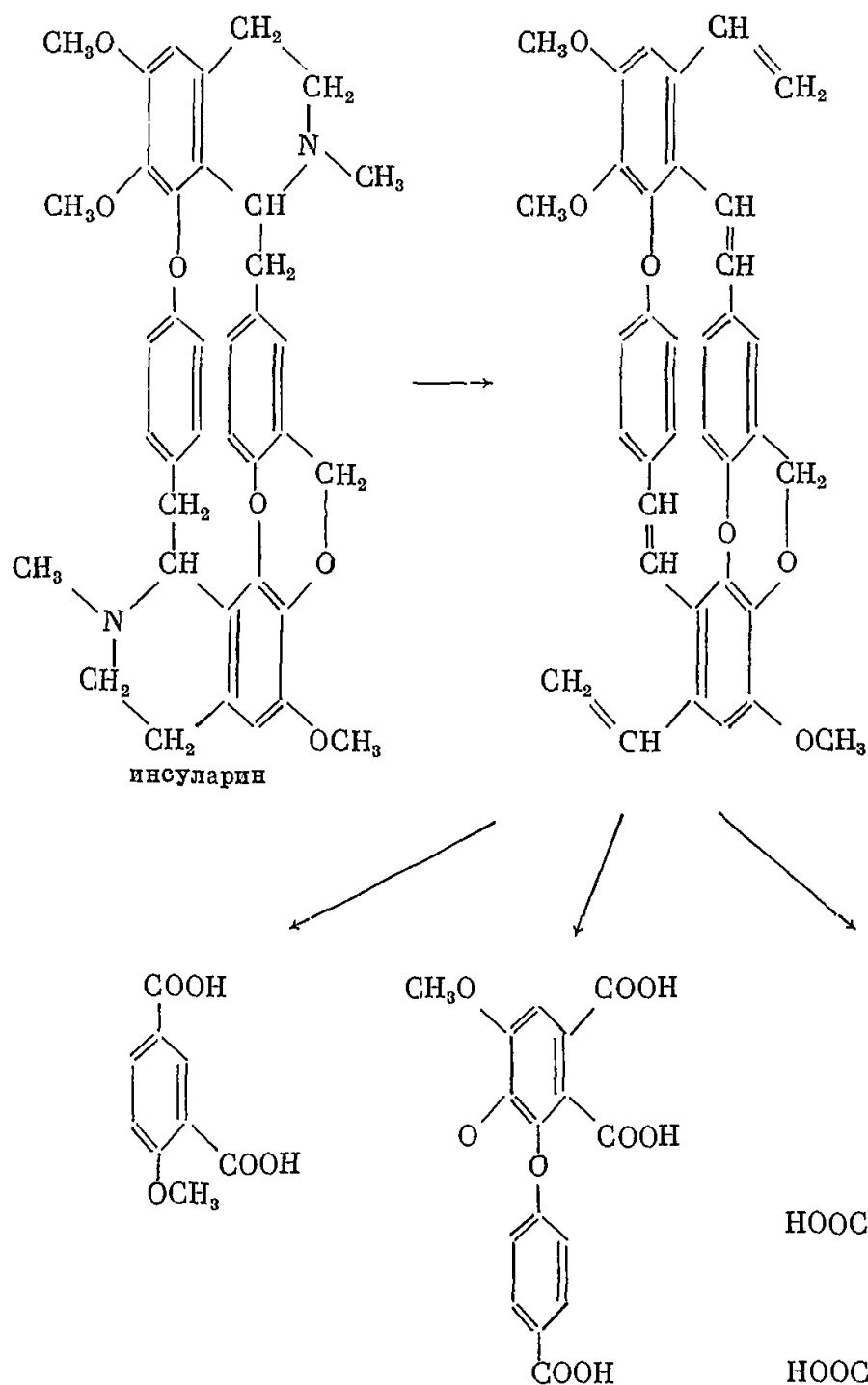
Эти факты показывают, что инсулариновая кислота имеет строение



Строение инсуларина выражается формулой



Эта формула хорошо объясняет образование описанных выше продуктов распада, получение которых может быть изображено такой схемой:



Л и т е р а т у р а

1. Н. Kondo, М. Tomita, S. Uyeno. Ber., 70, 1890 (1937).
2. М. Tomita, S. Uyeno. J. Chem. Soc. Japan, 64, 64, 70, 77, 142, 147 (1943).

25. L-КУРИН И d-ТУБОКУРАРИН, ПРОТОКУРИДИН И НЕОПРОТОКУРИДИН (Алкалоиды кураре).

Под названием к у р а р е известно ядовитое вещество, которое с древнейших времен применяется южноамериканскими индейцами в качестве стрельного яда. Ботаническое происхождение кураре, представляющего собой растительный экстракт, точно неизвестно, так как индейские знахари, занимающиеся его приготовлением, тщательно скрывают, какими растениями они для этого пользуются. По всей вероятности, главной составной частью кураре являются экстракты из южноамериканских видов *Strychnos*, а именно: *Strychnos toxifera* Schomb., *S. Schomburgii*, *S. cogens* Benth.,

S. Gubleri Planch., *S. Crevauxii* и *S. Castelneana* Baill. Возможно, однако, что для приготовления этого вещества применяются и другие растения, так как состав кураре не постоянен, а подвержен сильным колебаниям.

Различают обычно четыре сорта кураре:

- а) «Трубочный» кураре, или «тубокураре», представляющий собой темную массу, упакованную в бамбуковые трубки около 25 см длиною;
- б) «Тыквенный» кураре, упакованный в небольших высушенных тыквах;
- в) «Горшочный» кураре, продающийся в небольших глиняных горшочках;
- г) «Мешочный» кураре, сохраняющийся в небольших плетеных мешочках.

Состав и физиологическая активность этих сортов кураре, происходящих из различных областей Южной Америки, сильно отличаются между собой.

Вследствие трудностей, связанных с получением достаточного количества исходного материала, химические данные об алкалоидах кураре очень скудны. Наиболее детальное исследование их было проведено в 1895—1898 гг. Бемом, который выделил несколько кристаллических, третичных оснований, оказавшихся физиологически малоактивными и не являющихся, следовательно, действующим началом кураре.

Таковыми третичными основаниями являются:

курин $C_{36}H_{38}O_6N_2$ — из «трубочного» кураре,
 протокурин $C_{20}H_{33}O_3N$ } из «горшочного» кураре
 протокуридин $C_{36}H_{38}O_6N_2$

Наряду с этими неактивными основаниями Бем описал под названием тубокурарина $C_{19}H_{21}O_4N$, протокурарина $C_{19}H_{25}O_2N$ и курарина $C_{19}H_{26}ON_2$ несколько аморфных веществ, имеющих характер четвертичных аммонийных оснований и обладающих высокой физиологической активностью. Ни одно из этих веществ не было выделено в чистом виде, и бруттоформулы, даваемые Бемом, недостаточно обоснованы.

Позже курином занимался Шпет, которому удалось выяснить его соотношения с рассмотренным выше хондродендрином.

В 1935 г. Кингу [1] удалось получить тубокурарин в чистом кристаллическом виде и, таким образом, впервые выделить действующее начало кураре в виде индивидуального вещества. В 1937 г. [2] он выделил изомер протокуридина, названный н е о п р о т о к у р и д и н о м.

Физические свойства

l-К у р и н $C_{36}H_{38}O_6N_2$ — кристаллизуется из метилового спирта в иглах, темп. пл. $212—213^\circ$, $[\alpha]_D = -328^\circ$ (в пиридиновом растворе).

Т у б о к у р а р и н х л о р и д $C_{38}H_{44}O_6N_2Cl_2$ — кристаллизуется из воды с пятью молекулами H_2O в виде микроскопических листочков, темп. пл. $274—275^\circ$, для безводной соли $[\alpha]_D = +264,8^\circ$ (в воде).

П р о т о к у р и д и н — кристаллизуется из пиридина в пластинках с 0,5 молекулой пиридина, темп. пл. 295° . Дает кристаллический хлоридрат, темп. пл. 295° (с выделением газов).

Н е о п р о т о к у р и д и н — кристаллизуется из кипящей воды с $8H_2O$, темп. пл. 232° (с разлож.). Дает хлоргидрат, не плавящийся выше 310° . В очень разбавленном растворе дает кристаллический нитрат.

Химические свойства и строение

l-К у р и н. Сравнение свойств l-курина со свойствами d-α-хондродендрина (d-бебирина) показало, что оба они совершенно идентичны и отличаются только знаком вращения.

При гофманском распаде оба алкалоида дают оптически неактивные

дес-основания, которые могли быть непосредственно сравнены путем «смешанной пробы», и оказались идентичными. Далее, при смешении равных количеств *l*-курина и *d*- α -хондродендрина получился характерный рацемический α -хондродендрин, плавящийся на 80° выше, чем оптически активные формы ($298-300^\circ$).

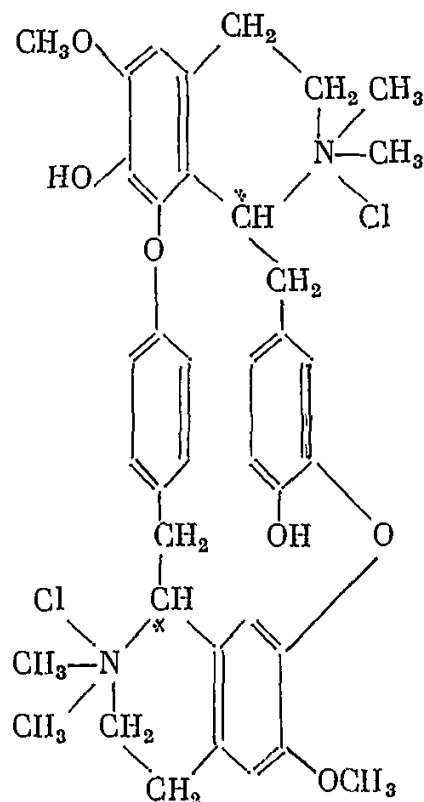
l-Курин является, таким образом, левовращающей формой рассмотренного нами α -хондродендрина и строение его выражается той же формулой.

d-Тубокурарин. Как уже указывалось выше, тубокурарин является четвертичным аммонийным основанием и известен только в виде солей, например хлорида $C_{38}H_{44}O_6N_2Cl_2$. Два атома кислорода находятся в виде метоксильных групп, два — в виде фенольных гидроксильных групп, а два имеют эфирный характер. Каждый из атомов азота связан с двумя метильными группами.

Изучение продуктов, получаемых при гофманском распаде метилированного тубокурарина, показало близкую связь между ним и курином.

В результате двукратного гофманского распада было получено оптически неактивное безазотистое вещество $C_{36}H_{32}O_6$, идентичное с веществом, полученным тем же путем из *l*-курина и из *d*- α -хондродендрина.

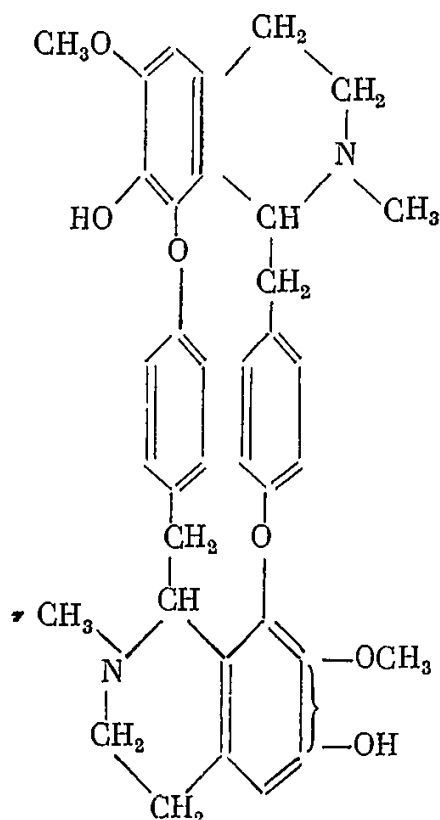
Таким образом, основная структура этих трех алкалоидов одинакова, и строение тубокураринхлорида может быть выражено формулой



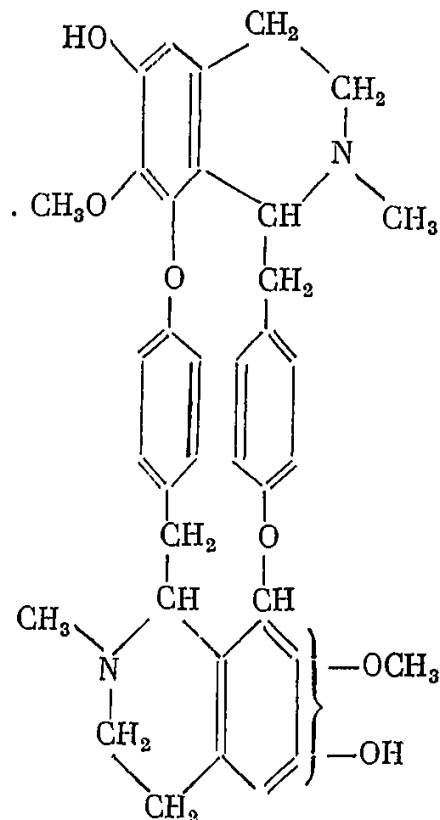
По своей структуре тубокураринхлорид идентичен с хлорметилом *l*-курина. Однако он отличается от последнего по величине удельного вращения и является его диастереоизомером. Возможность такой изомерии понятна, так как в написанной выше формуле имеются два неодинаковых асимметрических углерода. Возможно, следовательно, существование четырех оптически активных форм.

Протокурин $C_{36}H_{38}O_6N_2$ — двутретичное основание. Содержит две метоксильные и две фенольные гидроксильные группы, остальные два атома кислорода имеют индифферентный эфирный характер. Дает положительную реакцию с реактивом Миллона. При метилировании протокурин образует дииодметилат О-диметилпротокуринидина $C_{36}H_{36}O_4N_2(OC_2H_5)_2(C_2H_5)_2$, который по свойствам, вероятно, идентичен с дииодметилатом диметилового

эфира изохондродендрина [3]. На этом основании для протокуридина предложена в основном такая же формула, как и для изохондродендрина



Одна гидроксильная группа может быть в том же положении, как и у изохондродендрина. Положение второй гидроксильной группы не установлено.



Неопротокуридин. Строение неопротокуридина установлено на основании изучения продуктов гофманского распада О-метилнеопротокуридина. Полученное кристаллическое дес-основание оказалось идентичным с иодметилатом дес-основания α-О-метилизохондродендрина. Поэтому неопротокуридин имеет такую формулу строения, как изохондродендрин, в котором гидроксильные и метоксильные группы могут быть расположены в обратном порядке. Реакция Миллона отрицательная.

Л и т е р а т у р а

1. Н. К и н г. J. Chem. Soc., 1381 (1935).
2. Н. К и н г. J. Chem. Soc., 1472 (1937).
3. Н. К и н г. J. Chem. Soc., 737 (1940).

26. *d*-ХОНДРОКУРИН $C_{36}H_{38}O_6N_2$

Из *Chondrodendron tomentosum* Ruiz and Pav., кроме описанных алкалоидов: диметилового эфира-*d*-изохондродендрина, *d*-изохондродендрина, *d*-тубокураринхлорида, *l*-курина, Дутчер [1] выделил еще новый алкалоид *d*-хондрокурин (хондокурин). Из того же вида Кинг [2] в 1948 г. выделил алкалоид томентокурин.

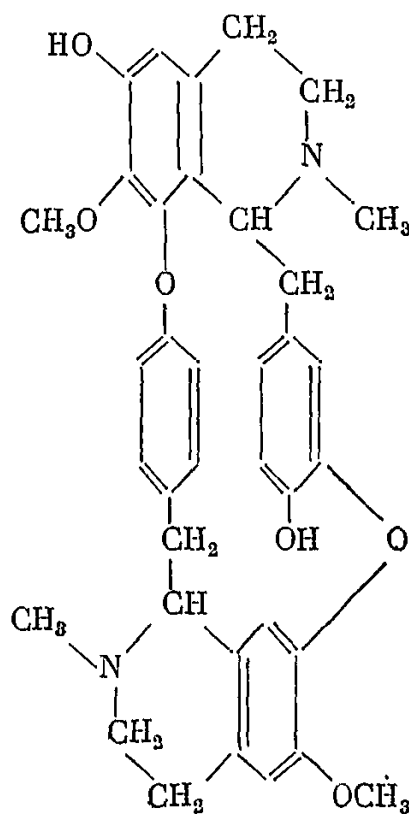
Физические свойства

d-Хондрокурин — плавится при $232-234^\circ$, $[\alpha]_D = +200^\circ$ (0,1 н. HCl) или $[\alpha]_D = +105^\circ$ (в пиридине). Дает соли: хлоргидрат, темп. пл. $280-282^\circ$, сульфат, темп. пл. $263-265^\circ$.

Томентокурин — плавится при 265° , $[\alpha]_D = +210^\circ$.

Химические свойства и строение

Хондрокурин — третичное фенольное основание; содержит две гидроксильные и две метоксильные группы; два остальных атома кислорода имеют индифферентный эфирный характер. При метилировании хондрокурина CH_3J в щелочном растворе образуется четвертичная соль, идентичная с четвертичной солью диметилового эфира *d*-тубокурарина. Однако при действии CH_3J получается диiodметилат хондрокурина, не идентичный с тубокурариниодидом. Отсюда следует, что хондрокурин отличается от тубокурина только положением гидроксильных и метоксильных групп и строение его может быть выражено следующей вероятной формулой:



Л и т е р а т у р а

1. Dutcher. J. Am. Chem. Soc., 68, 419 (1946).
2. H. King. J. Chem. Soc., 1945 (1948).

27. ГРУППА С-КУРАРИНА И ТОКСИФЕРИНА

(Алкалоиды *Strychnos toxifera*)

В 1937—1941 гг. Виланду и сотрудникам [1, 2, 3] удалось выделить кристаллические соли действующего начала кураре при помощи хроматографии рейнекатов, полученных из продажных образцов тыквенного кураре. Таким путем были выделены хлорид активного вещества, названного ими С-курарин I, и менее активных С-курарина II и С-курарина III.

Позже Каррером и сотрудниками [4—6] из труднорастворимых рейнекатов были получены 4 алкалоида, названных С-токсиферин I, калембассин, алкалоид А и алкалоид В. Из фракций растворимых рейнекатов выделены еще 4 алкалоида: калембассинин, флуорокурин, С-алкалоид UV и С-алкалоид X.

Виландом и сотрудниками было также установлено, что в коре *Strychnos toxifera* Schomb. содержится не С-курарин I, а значительно более активное вещество — токсиферин. Кроме того, из этого растения были выделены еще два кристаллических алкалоида — токсиферин I и токсиферин II.

В дальнейшем Кингу [7] удалось выделить из *Strychnos toxifera* 12 четвертичных кристаллических оснований. Только 2 из них — токсиферин-I-хлоргидрат и токсиферин-II-пикрат, повидимому, были ранее описаны. Ни один из остальных 10 алкалоидов, полученных в виде пикратов, не был идентичен с алкалоидами, выделенными из тыквенного кураре. Состав этих пикратов точно не установлен.

Физические свойства

С-курарин I. Хлорид $C_{20}H_{23}ON_2Cl$. Бесцветные иглы, темп. пл. $>350^\circ$, $[\alpha]_D = +70-73^\circ$. Высушенный в вакууме теряет молекулу воды.

С-курарин II. Темп. пл. $203-204^\circ$. (Очищен через пикрат.) Хлорид $C_{20}H_{23}N_2Cl \cdot H_2O$. Кристаллизуется в длинных иглах, разлагается при $220-320^\circ$; $[\alpha]_D = +74,3^\circ$.

С-курарин III — изомер С-курарина I. Темп. пл. 189° . Очищен через пикрат. Хлорид плавится при $270-274^\circ$; $[\alpha]_D = -936,9^\circ (H_2O)$.

Токсиферин I выделен в виде хлорида $C_{20}H_{23}ON_2Cl \cdot 2H_2O$; $[\alpha]_D = -610^\circ (H_2O)$. Пикрат плавится при 270° (с разлож.).

Токсиферин II выделен в виде пикрата $C_{20}H_{25}ON_2 \cdot C_6H_2O_7N_3 \cdot 2H_2O$, который плавится при 216° . При высушивании пикрат теряет молекулу воды. При действии HCl он превращается в изомер, хлорид токсиферин II-а, разлагающийся при $250-274^\circ$. Токсиферин II-а при адсорбции на Al_2O_3 изомеризуется в токсиферин II-б, темп. пл. $240-260^\circ$ (с разлож.). Пикрат плавится при 215° .

Калембассин — изомер С-курарина, выделен в виде пикрата, темп. пл. $191-192^\circ$; при пропускании через колонки с вофатитом, содержащим ионы хлора, пикрат превращается в хлорид $C_{20}H_{25}ON_2Cl \cdot H_2O$.

При дегидрировании в присутствии платинового катализатора образует кристаллический дигидрид.

С-токсиферин I. Выделен в виде хлорида $C_{20}H_{23}ON_2Cl \cdot H_2O$.

Алкалоид А. Хлорид его $C_{20}H_{23}ON_2Cl$ — изомер хлорида токсиферина, С-курарина I и С-курарина III.

Алкалоид В. Выделен в виде хлорида $C_{20}H_{25}ON_2Cl$. Пикрат плавится при 195—196°.

Калебассинин $C_{19}H_{23}O_2N_2$. Пикрат его кристаллизуется в мелких желтых иглах и плавится при 260°.

Флуорокурин выделен в виде пикрата, темп. пл. 178°, превращающегося в хлорид $C_{20}H_{23}O_2N_2Cl \cdot 1/2 H_2O$.

С-алкалоид UB $C_{19}H_{23}O_3N_2$. Дает пикрат, темп. пл. 238—240°.

С-алкалоид Х. Выделен в виде кристаллического хлорида.

Химические свойства

С-курарин I содержит один четвертичный основной и один вторичный неосновной атом азота (дает нитрозосоединение). При нагревании хлорида С-курарина I при 300° в высоком вакууме отщепляется CH_3Cl и образуется нор-С-курарин I $C_{19}H_{20}N_2$, который при метилировании CH_3I снова переходит в С-курариниодид. При перегонке с цинковой пылью третичного норкурарина I были получены β-этилпиперидин, β-этилиндол, карбазол и 1-метилкарбазол. При действии $Ba(OH)_2$ и Ag_2O или спиртового раствора KOH на хлорид С-курарина I образуется дитретичное эфирное основание состава $C_{40}H_{42}ON_2$. Продукты дегидрирования указывают на родство С-курарина I с алкалоидами, выделенными из вида *Strychnos*.

Химическое строение С-курарина глубоко еще не изучено.

Литература

1. Н. Wieland, Konz, Sonderhoff. Ann., 527, 160 (C., 1937, I, 3791).
2. Н. Wieland, Pistor. Ann., 536, 68 (C., 1938, II, 4249).
3. Н. Wieland, Bähr, Witkop. Ann., 547, 156 (C., 1941, II, 1965).
4. P. Karrer, H. Schmidt. Helv. Chim. Acta, 29, 1853 (1946).
5. H. Schmidt, P. Karrer. Helv. Chim. Acta, 30, 1162, 2081 (1947).
6. H. Schmidt, A. Ebner, P. Karrer. Helv. Chim. Acta, 33, 1486 (1950).
7. H. King. J. Chem. Soc., 3263 (1949).

Фармакологические свойства и применение в медицине

Магнолин — угнетает холинэстеразу и повышает чувствительность организма к ацетилхолину. Вызывает у животных общее возбуждение и повышение рефлекторной возбудимости.

Магноламин — вызывает у животных сильное и продолжительное снижение кровяного давления. Может представить интерес для лечения гипертонии (Э. Е. Алешипская).

Оксиакатип — вызывает у животных снижение кровяного давления и расширение периферических сосудов; в больших дозах вызывает судороги и остановку дыхания.

д-Тубокурарин — является наиболее активным из алкалоидов группы кураре. Обладает способностью задерживать проведение нервного возбуждения к поперечно-полосатым мышцам; вызывает мышечное расслаб-

ление. При увеличении дозы может вызвать остановку дыхания из-за паралича дыхательной мускулатуры. Имеет в настоящее время применение в медицине для расслабления мышц при хирургических операциях и для лечения заболеваний с повышенным мышечным тонусом.

Х. ОСНОВАНИЯ СЛОЖНОГО СТРОЕНИЯ ТИПА ЭМЕТИНА

(Группа эметина)

В так называемом рвотном корне, или ипекакуане, корнях южноамериканского растения *Psychotria Ipecacuanha* Stokes (синон. *Cephaelis Ipecacuanha* Brot.) (сем. мареновых — Rubiaceae), содержатся следующие алкалоиды.

1. Э мет и н $C_{29}H_{40}O_4N_2$.
2. Це ф а э л и н $C_{28}H_{38}O_4N_2$.
3. П с и х о т р и н $C_{28}H_{36}O_4N_2$.
4. О - М е т и л п с и х о т р и н $C_{29}H_{38}O_4N_2$.
5. Э м е т а м и н $C_{29}H_{36}O_4N_2$.

Все они близко связаны между собой рядом переходов. Количество алкалоидов в корне ипекакуаны достигает 2,5—3%. Главными являются эметин и цефаэлин, количество которых составляет 1,35 и 0,25% в так называемом *Rio* корне и 1% в так называемом *Cartagena*. Прочие алкалоиды находятся в ничтожном количестве: О-метилпсихотрин 0,015—0,033%, а эметамин 0,002—0,006%.

Алкалоиды находятся главным образом в коре корней.

Впервые эметин был получен Пельтье в 1817 г., и только в 1879 г. он был выделен в чистом виде Подвысоцким.

Физические свойства

Э м е т и н — белый порошок, темп. пл. 74° ; $[\alpha]_D = -25,8^\circ$ (C_2H_5OH) и $[\alpha]_D = -50^\circ$ (в $CHCl_3$). Легко растворим в спирте, эфире и хлороформе, почти нерастворим в воде. Дает хорошо кристаллизующиеся соли. В медицине применяются его хлоргидрат $C_{29}H_{40}O_4N_2 \cdot 2HCl \cdot 7H_2O$, темп. пл. $235—255^\circ$, и бромгидрат $C_{29}H_{40}O_4N_2 \cdot 2HBr \cdot 4H_2O$, темп. пл. $250—260^\circ$.

Це ф а э л и н — бесцветные иглы, темп. пл. $115—116^\circ$, $[\alpha]_D = -43^\circ$ ($CHCl_3$). Нерастворим в воде, легко растворим в спирте и хлороформе, а также в едких щелочах. На свету легко окрашивается в желтый цвет. Дает кристаллические соли, постоянные на воздухе, например хлоргидрат $C_{28}H_{38}O_4N_2 \cdot 2HCl \cdot 7H_2O$.

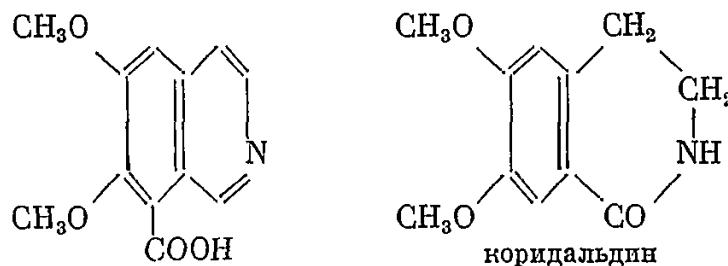
П с и х о т р и н — кристаллизуется из ацетона в желтых призмах с четырьмя молекулами H_2O ; темп. пл. 140° (размягч. при 120°). Мало растворим в воде и эфире.

О - М е т и л п с и х о т р и н — кристаллизуется из горячего сухого эфира в призмах, темп. пл. $123—124^\circ$; $[\alpha]_D = +432^\circ$ (C_2H_5OH). Дает кристаллические соли.

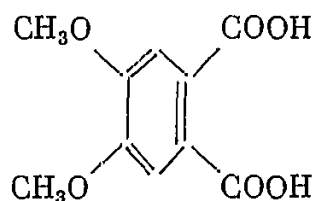
Э м е т а м и н — образует бесцветные иглы, темп. пл. $155—156^\circ$, $[\alpha]_D = -10^\circ$ ($CHCl_3$). Легко растворим в спирте и хлороформе, труднее в эфире, нерастворим в воде и щелочах.

Химические свойства и строение эметина

Кислородные атомы эметина находятся в нем в форме четырех метоксильных групп. Один из атомов азота третичный, другой вторичный. Метилимидной группы эметин не содержит. Один из атомов азота должен, следовательно, стоять одновременно в двух кольцах. Формула эметина может быть развернута в таком виде: $C_{25}H_{27}(OCH_3)_4 (\equiv N)(=NH)$. Окисление эметина показало, что он относится к ряду изохинолина. При этом были получены 6,7-диметоксиизохинолин-1-карбоновая кислота, так называемый коридальдин (см. главу о коридалине)

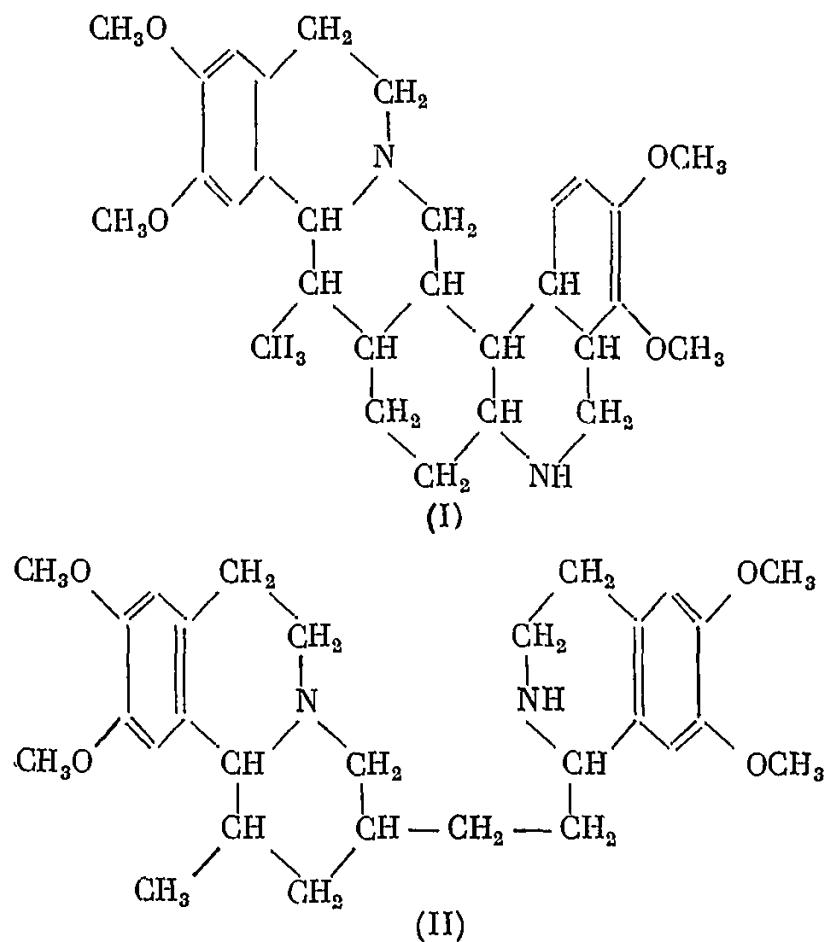


а также м-гемипиновая кислота



Высокий выход м-гемипиновой кислоты при окислении эметина (более одной молекулы) показывал, что в его молекуле должно иметься два таких тетрагидроизохинолиновых остатка.

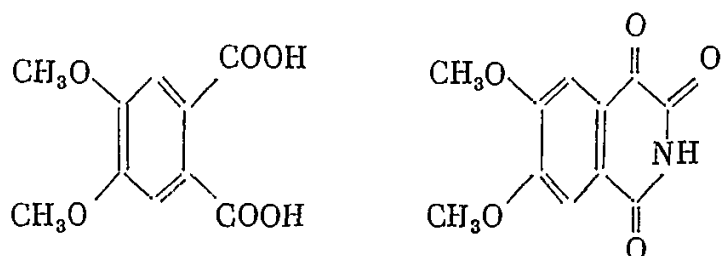
Способ связи этих последних между собой окончательно еще не был установлен, и для эметина были предложены две формулы:



При гофманском распаде эметина после второй стадии наблюдается выделение триметиламина, но остающийся продукт еще содержит азот: этот результат вполне соответствует приведенным выше формулам, имеющим вторичный моноциклический и третичный бициклический азот.

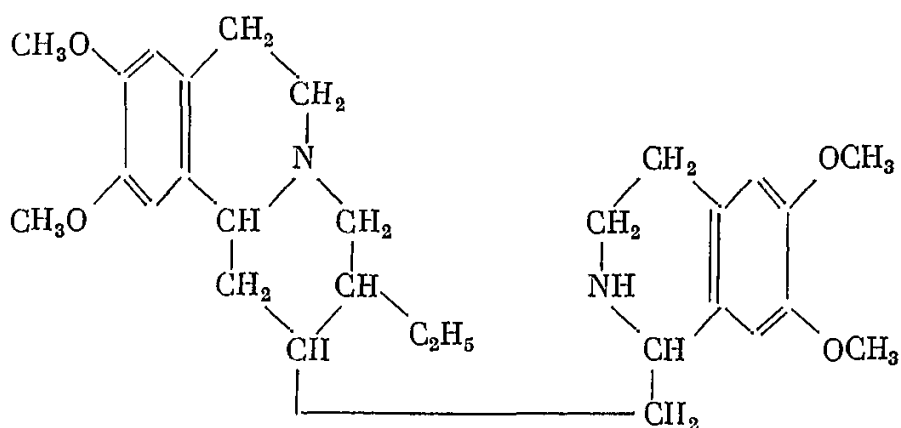
Однако дальнейшее изучение гофманского распада, продуктов окисления и дегидрирования эметина показало, что ранее предложенные формулы строения эметина, хотя и объясняют ряд химических реакций, но не удовлетворительны для выражения свойств эметина.

Подтверждение наличия вторичного атома азота в 6,7-диметокситетрагидроизохинолиновой системе было сделано на основании гофманского распада N-ацетилэметина [1]. После трехкратного повторения этой реакции с моноидометилатом ацетилэметина происходит отщепление бициклического азота в виде триметиламина и образование трижды ненасыщенного нейтрального гемисоединения $C_{31}H_{39}O_5N$, содержащего N-ацетильную группу. Окисление последнего перманганатом калия дало наряду с м-гемипиновой кислотой 4,5-диметоксифталонимид



При перегонке ацетильного производного гемипродукта с цинковой пылью был получен 6,7-диметокси-1-метил-3,4-дигидроизохинолин. Этим было доказано, что тетрагидроизохинолиновое кольцо, содержащее вторичный азот, связано со второй частью молекулы эметина через метиленовую группу.

В 1948 г. Робинсон [2], основываясь на гипотезе о биогенезе дохимбина и стрихнина, пришел теоретически к новой формуле эметина



Окончательное подтверждение этой формулы было найдено при изучении полного гофманского распада эметина и продуктов его окисления и дегидрирования [3, 4].

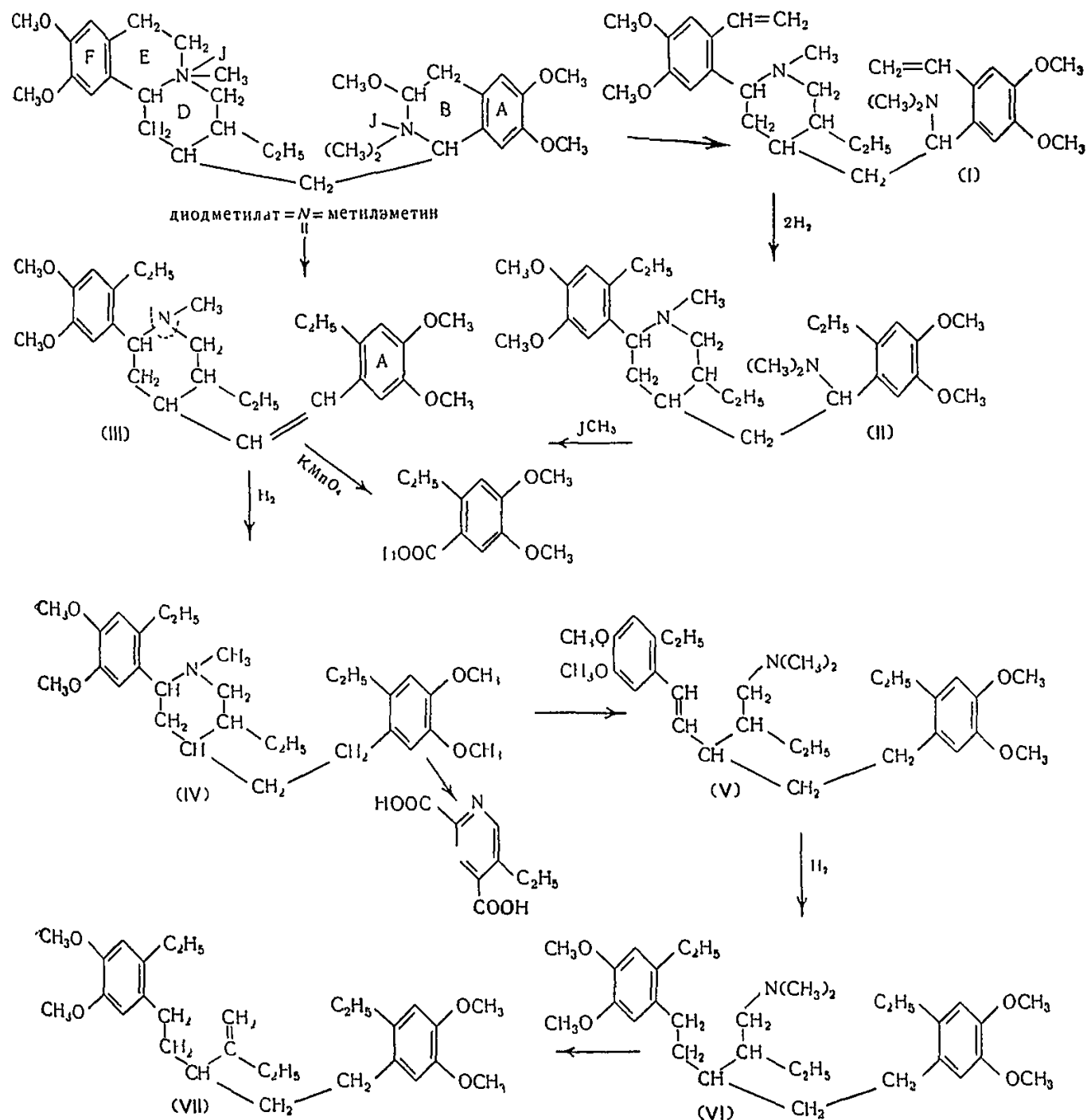
Первая стадия распада диодметилата N-метилэметина протекает нормально и дает дважды ненасыщенное дес-основание (I), переходящее при каталитическом гидрировании в тетрагидропроизводное (II). При нагревании его с CH_3J в метаноле отщепляется азот в виде триметиламина с образованием гемисоединения (III), содержащего одну двойную связь и один атом азота (такая лабильность азота характерна для α -арилалкиламинов).

Полученное при гидрировании гемисоединения гексагидросоединение (IV) подвергалось дегидрированию нагреванием с палладированным углем. При этой реакции получается производное пиридина, переходящее при окислении азотной кислотой в 5-этилпиридин-2,4-дикарбоновую кислоту.

Получение 5-этилпиридин-2,4-дикарбоновой кислоты дало ценное указание на присутствие этильной группы и шестичленную природу кольца D в молекуле эметина.

Далее, гексагидрогемисоединение (IV) после гофманского распада дало дес-основание (V), переходящее при гидрировании в дигидросоединение (VI), подметилат которого после 2-й стадии распада дал безазотистое вещество (VII). Это вещество, содержащее одну двойную связь, при окислении озоном превращалось в формальдегид и кетон [5].

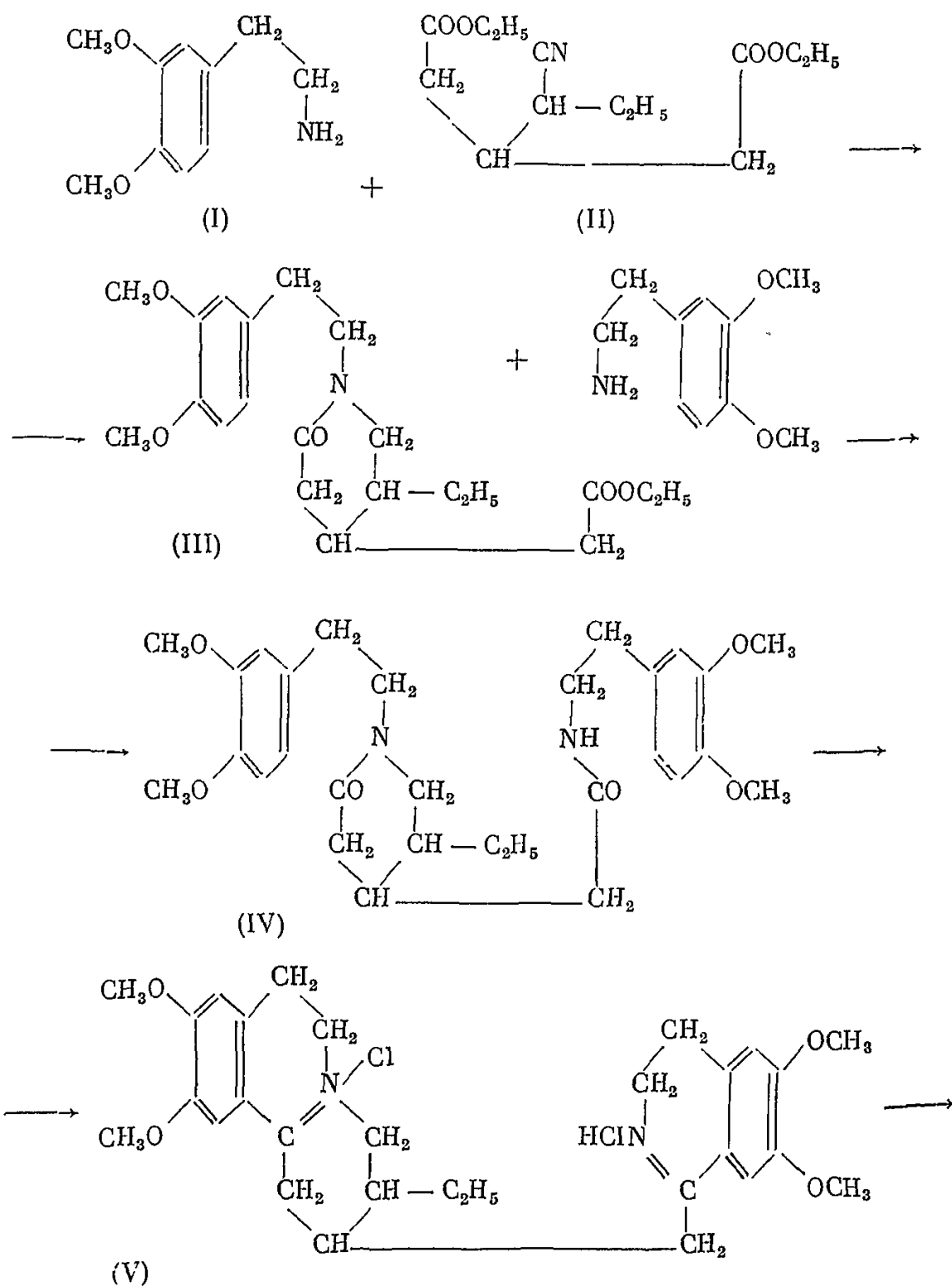
Ход гофманского распада изображается следующей схемой:

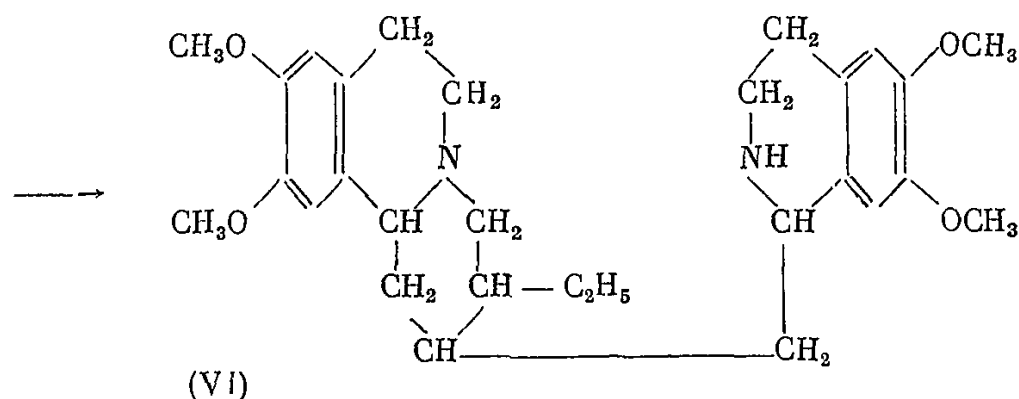


Полученные данные подтвердили правильность предложенной Робинсоном формулы строения эметина, хорошо объясняющей образование продуктов его распада.

В 1950 г. Н. А. Преображенский и сотрудники подтвердили строение эметина путем синтеза [6].

Синтез эметина. Гомовератриламин (I) и этиловый эфир β (α' -циан)-пропил-глутаровой кислоты (II) гидрировались в присутствии PtO_2 . При этой реакции происходит присоединение гомовератриламина к нитрильной группе, сопровождающееся отщеплением NH_3 и образованием группы $>\text{NH}$, в свою очередь вступающей в реакцию с одной из карбоксильных групп; при этом образуется амидная связь, и замыкается кольцо. Полученное соответствующее пиперидиновое производное (III) превращается при нагревании с гомовератриламином при $180\text{--}200^\circ$ в $\beta''(3'',4''\text{-диметоксифенил})$ -этиламид N-[$\beta'(3',4'\text{-диметоксифенил})$]-этил- δ -этил- α -пиперидон- γ -уксусной кислоты (IV), который при действии хлорокиси фосфора циклизуется в бис-изохинолиновое производное (V), переходящее при каталитическом гидрировании в рацемический эметин (VI).

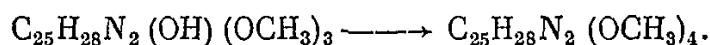




Кривая спектра поглощения синтетического эметина полностью совпадает с кривой абсорбции природного эметина. Для окончательного подтверждения идентичности синтетического и природного эметина синтетический эметин превращался в рубрэметин; последний не давал понижения температуры плавления с рубрэметином, полученным из природного эметина.

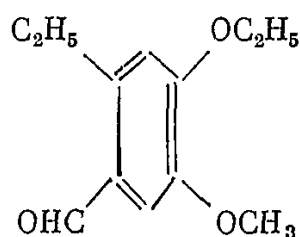
Связь между эметином и прочими алкалоидами

Цефаэлин относится к эметину, как фенол к своему метиловому эфиру. Цефаэлин содержит три метоксильные группы и одну свободную фенольную гидроксильную группу, при метилировании которой получается эметин

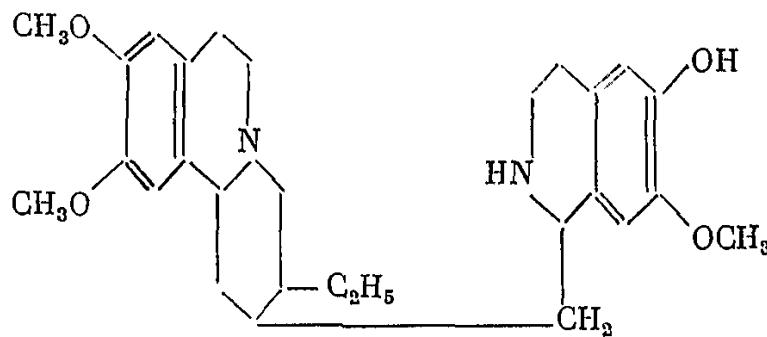


Эта реакция имеет производственное значение, так как некоторые сорта ипекакуаны содержат много цефаэлина, который как таковой применения в медицине не имеет, путем же метилирования может быть переведен в ценный эметин.

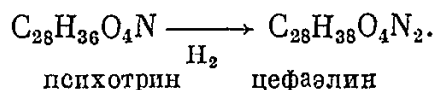
Положение гидроксильной группы в цефаэлине было доказано путем гофманского распада диодметилата-N-метил-O-этилцефаэлина [7]. После первой стадии полученное дес-основание гидрировалось и подвергалось дальнейшему гофманскому распаду. Вновь образованное основание при окислении озоном дало 2-этил-4-этоксигидрокси-5-метоксибензальдегид



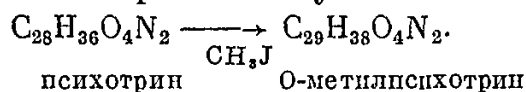
Отсюда следует, что фенольная гидроксильная группа цефаэлина находится в изохинолиновой части молекулы, содержащей группу NH в положении 4. Цефаэлин имеет, следовательно, строение, выражаемое формулой



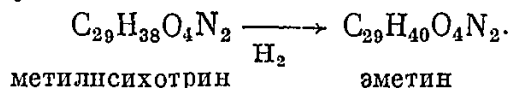
Психотрин $C_{28}H_{36}O_4N_2$ тоже близко связан с цефаэлином и переходит в него при восстановлении



Метилированием психотрина получается О-метилпсихотрин

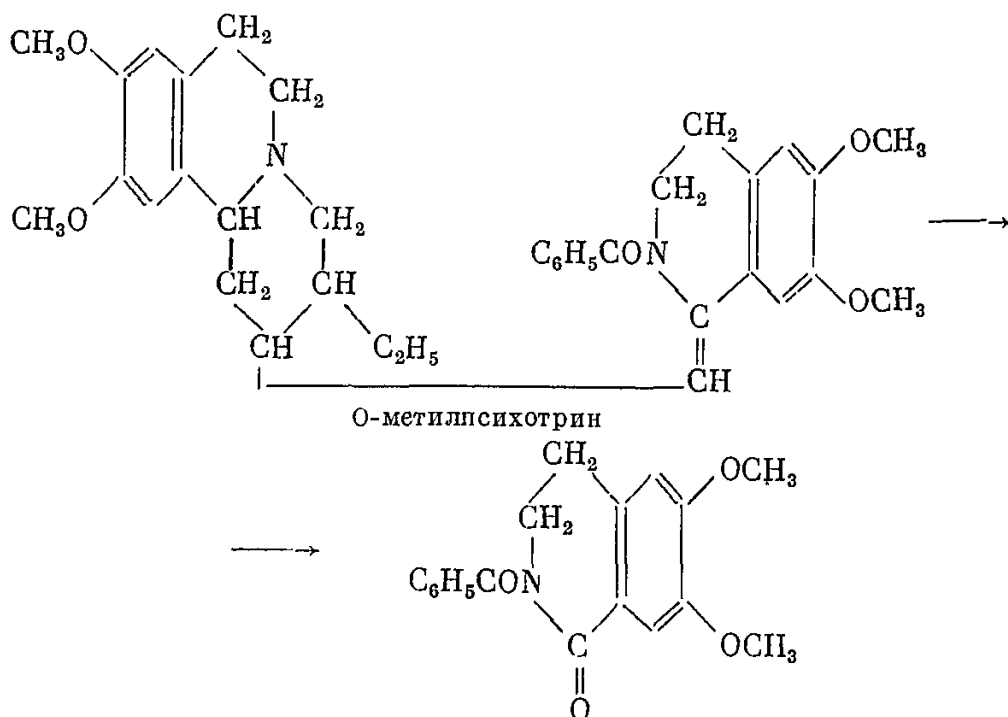


При восстановлении последнего происходит присоединение двух атомов водорода, и получается эметин

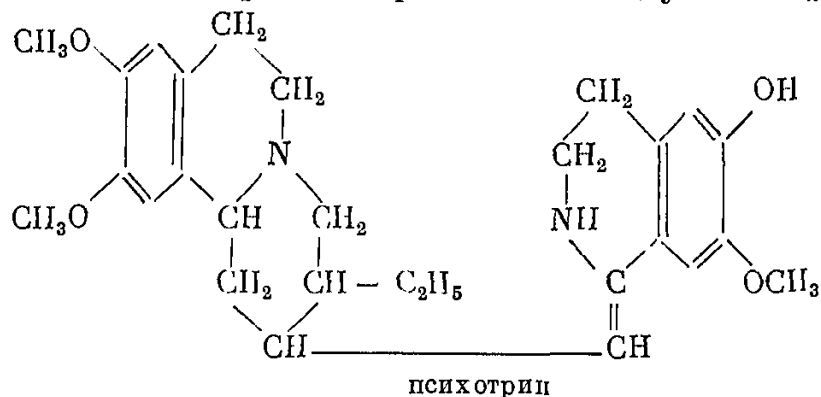


Обратно, при слабом окислении эметина раствором иода получается О-метилпсихотрин.

Положение двойной связи в психотрине и О-метилпсихотрине было доказано получением бензоилкоридальдина при окислении N-бензоил-О-метилпсихотрина перфталевой кислотой:



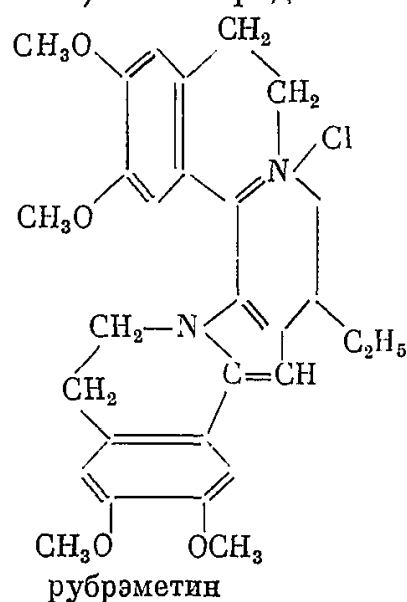
Строение самого психотрина выражается следующей формулой:



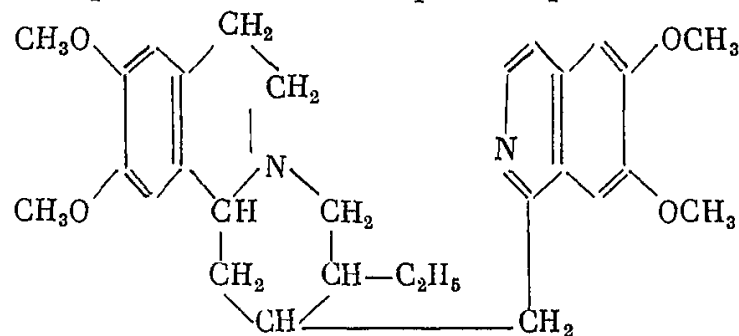
Психотрин и О-метилпсихотрин являются, таким образом, дегидрированными производными цефаэлина и эметина, тогда как обе пары эметин-цефаэлин и О-метилпсихотрин — психотрин относятся один к другому, как фенол к соответствующему метиловому эфиру.

При дегидрировании эметина и О-метилпсихотрина иодом, бромом и $FeCl_3$ они переходят в желто-красный дегидроэметин, названный р у б р -

эметином $C_{29}H_{33}O_4N_2$ [8]. Последний при восстановлении цинковой пылью превращается в тетрагидрорубрэметин $C_{29}H_{36}O_4N_2$. Так как тетрагидрорубрэметин дает положительную цветную реакцию на пиррол, то для дегидроэметина (рубрэметина) была предложена следующая формула [8]:



Далее при дегидрировании эметина в присутствии Pd на угле происходит выделение двух молекул водорода, и получается двутретичное основание $C_{29}H_{36}O_4N_2$, которое по всей вероятности, идентично с природным эметамином, рассматриваемым как тетрадегидроэметин



Л и т е р а т у р а

1. Ahl, Reichstein. *Helv. Chim. Acta*, 27, 366 (1944).
2. R. Robinson. *Nature*, 162, 524 (1948).
3. E. Späth, M. Pailer. *Monatsh.*, 78, 348 (1948).
4. Battersby, Openshaw. *J. Chem. Soc.*, 59, 3207 (1949).
5. Battersby, Openshaw, Wood. *Experientia*, 5, 114 (1949).
6. Р. П. Евстигнеева, Р. С. Лпвшниц, Л. И. Захаркин. М. С. Байцова, Н. А. Преображенский. Докл. АН СССР, 75, 539 (1950).
7. M. Pailer, Porschinsky. *Monatsh.* 80, 101 (1949).
8. P. Karrer, C. Euguster, Rüttner. *Helv. Chim. Acta*, 31, 1219 (1948).

Фармакологические свойства и применение в медицине

Эметин — действует на центральную нервную систему парализующим образом. Деятельность сердца постепенно ослабевает и, наконец, совсем прекращается. Падает кровяное давление. Эметин изредка применяется как рвотное; действие при нем наступает медленнее, чем при апоморфине (15—20 мин.). В малых дозах он применяется как отхаркивающее. Главным же применением является лечение амёбной дизентерии, так как эметин обладает специфическим действием против носителя этой болезни (*Entamoeba histolytica*).

Цефаэлин — по действию близок к эметину.

ОТДЕЛ ШЕСТОЙ

ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА

Группа производных индола охватывает довольно большое число алкалоидов весьма различной степени сложности. Наряду с простыми производными индольного кольца (донаксин, гифафрин и абрин) имеется ряд алкалоидов, в которых индольное кольцо конденсировано с одним или несколькими 6- и 5-членными кольцами. Кроме того, имеются вещества, в которых индольное кольцо соединено с хинуклидиновой системой. Наиболее сложными являются молекулы стрихнина и бруцина, заключающие систему из 7 колец.

1. ДОНАКСИН $C_{11}H_{14}N_2$ И ДОНАКСАРИН $C_{13}H_{16}O_2N_2$

Из зеленых частей одного из видов камыша — *Arundo donax*, произрастающего в Средней Азии, А. П. Орехов и Е. С. Норкина [1] в 1935 г. выделили алкалоид, названный донаксином.

Этот алкалоид был выделен Эйлером [2] из некоторых сортов ячменя и описан под названием «грамина». В 1937 г. в этом же растении найден был второй алкалоид — донаксарин [3, 4].

Физические свойства

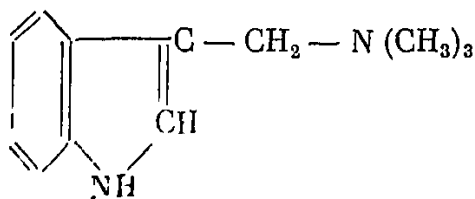
Донаксин — кристаллизуется из ацетона в блестящих пластинках, темп. пл. 138—139°. Легко растворим в спирте и хлороформе, трудно в ацетоне; нерастворим в петролейном эфире и лигроине. Дает ряд кристаллических солей: пикрат, темп. пл. 144—145°, перхлорат, темп. пл. 150—151°, хлороплатинат, темп. пл. 180—181° (с разлож.). Оптически неактивен.

Донаксарин — плавится при 217°.

Химические свойства

Донаксин — довольно сильное, однокислотное основание. Дает кристаллический моноидметилат, темп. пл. 176—177°. Второй атом азота лишен основных свойств. Один из атомов азота вторичный, так как донаксин содержит один активный водород (при действии CH_3MgJ выделяется одна молекула металла).

Путем синтеза было установлено, что донаксин представляет собой диметиламино-β-метилиндол



Д о н а к с а р и н — содержит один активный атом водорода и метилимидную группу. Метоксильных и С-метильных групп в нем не было обнаружено. Реакция на пиррол с сосновой лучинкой положительная. Оптически неактивен.

Л и т е р а т у р а

1. А. П. О р е х о в, Е. С. Н о р к и н а. Бер., 68, 436 (1935); Журн. общ. химии, 7, 673 (1937).
2. Н. Е u l e r. Бер., 69, 743 (1936).
3. M a d i n a v e i t i a. Nature, 139, 27 (1937).
4. K ü h n, S t e i n. Бер., 70, 567 (1937).

2. ГИПАФОРИН $C_{14}H_{18}O_2N_2$

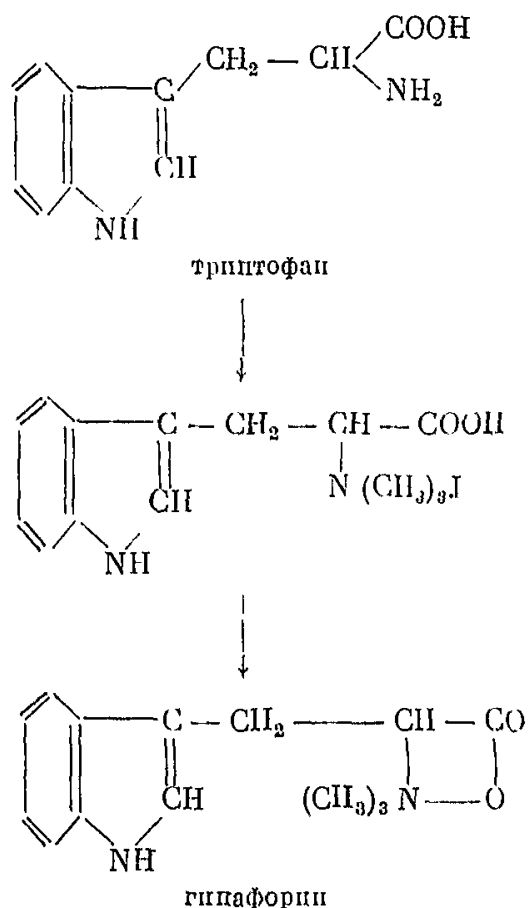
Этот алкалоид был выделен из листьев растения *Erythrina hyraphorus* Fassk. (сем. бобовых — *Leguminosae*), произрастающего на острове Ява.

Физические свойства

Г и п а ф о р и н кристаллизуется из воды в крупных призмах, содержащих 2 молекулы кристаллизационной воды. Температура плавления безводного гипафорина 255° , $[\alpha]_D = +91^\circ$. Он дает хорошо кристаллизующиеся соли; особенно характерен трудно растворимый нитрат $C_{14}H_{18}O_2N_2 \cdot HNO_3$, темп. пл. $215-220^\circ$.

Химические свойства и строение

При нагревании со щелочами гипафорин распадается на триметиламин и индол. Если нагревать триптофан (индолиламинопропионовую кислоту) с CH_3I , то образуется иодметилат, который при нагревании с $NaOH$ дает гипафорин. Последний является, следовательно, метилбетаином триптофана



3. АБРИН $C_{12}H_{14}O_2N_2$

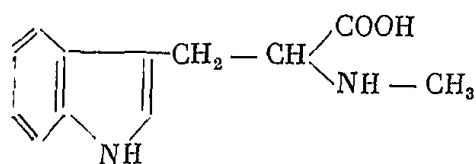
А б р и н был выделен Гхатак и Кауль [1] в 1932 г. из семян *Abrus precatorius* L. (сем. бобовых—*Leguminosae*), растущего в Индии и на острове Тайвань. Строение его было выяснено Хосино [2] в 1936 г.

Физические свойства

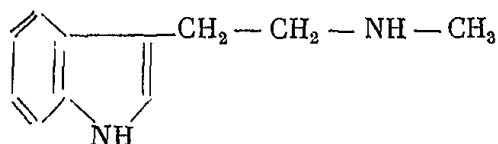
Абрин кристаллизуется из горячей воды в иглах, темп. пл. 295° , $[\alpha]_D = +46^\circ$ (0,5 н. HCl). Трудно растворим в органических растворителях.

Химические свойства и строение

Абрин — слабое вторичное основание. Дает кристаллические соли, гидролизующиеся при действии воды. При сухой перегонке абрин теряет молекулу CO_2 и дает вещество состава $C_{11}H_{14}N_2$, оказавшееся идентичным с N-метилтриптамином (N-метил- β -индолилэтиламином). Абрин является, таким образом, N-метильным производным триптофана (β -индолиламинопропионовой кислоты), и его строение выражается формулой



абрин



N-метилтриптамиин

Строение абрина подтверждено его синтезом [3].

Л и т е р а т у р а

1. G h a t a k, K a u l. Ind. Chem. Soc., 9, 383 (1932); (C., 1932, II, 3730); Bull. Acad. Sci. Allahabad, 3, 295 (1934); (C., 1935, II, 576).
2. H. H o s h i n o. Proc. Imp. Acad. Tokyo, 11, 227 (1935); (C., 1935, II, 3508); Ann., 520, 31 (1935).
3. G o r d o n, J a c k s o n. J. biol. Chem., 110, 151 (C., 1936, I, 3535).

4. ДИПТЕРИН $C_{11}H_{14}N_2$

Из надземных частей *Girgensohnia diptera* Vge. (сем. маревых — *Cheporodiaceae*) Н. К. Юрашевским и С. И. Степановым [1] в 1939 г., наряду с N-метилпиперидином, был выделен алкалоид, названный диптерином, открытый также и в *Arthropytum leptocladum* M. Pop. В 1949 г. этот же алкалоид был найден А. А. Коноваловой в *Arthropytum Wackhanica*.

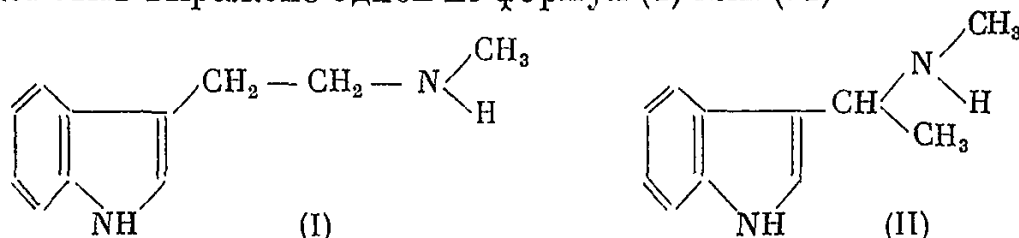
Физические свойства

Диптерин кристаллизуется из петролейного эфира в белых кристаллах, темп. пл. $87-88^\circ$. Легко растворяется в спирте, эфире, хлороформе, хуже в бензоле, плохо в петролейном эфире.

В воде не растворяется. Дает кристаллические соли: хлоргидрат, темп. пл. $177-178^\circ$, пикрат, темп. пл. $189-190^\circ$, и пикролонат, темп. пл. $242-243^\circ$.

Химические свойства и строение

Диптерин — вторичное однокислотное основание, один из атомов азота в нем лишен основных свойств. Оптически неактивен. Дает цветные реакции на индол. При перегонке диптерина с цинковой пылью обнаружен скатол. Все эти данные позволили предположить, что в молекуле диптерина имеется индольное кольцо, замещенное в β -положении. Окончательно этот вопрос был решен на основании гофманского распада. При этой реакции уже в первой стадии выделяется триметиламин, что указывает на наличие одного из атомов азота в боковой цепи. Таким образом, строение диптерина может быть выражено одной из формул (I) или (II)



Так как диптерин оптически неактивен, то формула (II), содержащая асимметрический атом углерода, менее вероятна. Отсюда можно было предположить, что диптерин имеет строение β -индолил-2-метиламиноэтана (I). Эта формула была подтверждена сравнением свойств продуктов исчерпывающего метилирования диптерина и триптамина. Оба вещества оказались идентичными.

Л и т е р а т у р а

1. Н. К. Ю р' а ш е в с к и й, С. И. С т е п а н о в. Журн. общ. химии, 9, 2203, (1939); 10, 1781 (1940).

5. ГАРМИН $C_{13}H_{12}ON_2$ И ГАРМАЛИН $C_{13}H_{14}ON_2$

Г а р м а л и н был открыт Гебелем в 1841 г., а г а р м и н Фритче в 1847 г. Оба алкалоида находятся в семенах, а также и во всех других частях растения могильника — *Peganum Harmala* L. (сем. парнолистниковых — *Zygophyllaceae*), обильно произрастающего на юге СССР (в особенности в Крыму и в Среднеазиатских республиках). Содержание алкалоидов в семенах 3—4 %.

Физические свойства

Г а р м и н — кристаллизуется из спирта в бесцветных кристаллах, темп. пл. 257—258° (с разлож.). Оптически неактивен. Дает хорошо кристаллизующиеся соли, обладающие синей флуоресценцией.

Г а р м а л и н — кристаллизуется из спирта в крупных бесцветных кристаллах, темп. пл. 250—251°. Оптически неактивен; соли окрашены в желтый цвет и флуоресцируют желто-зеленым цветом. Оба алкалоида не растворимы в воде и трудно растворимы в обычных органических растворителях.

Химические свойства и строение

Оба алкалоида являются довольно слабыми однокислотными третичными основаниями: атом кислорода находится в них в виде метоксильной группы; при нагревании с HCl до 140° или с фосфорной кислотой до 140—150° происходит омыление этой группы с образованием соответствующих фенолов гармола и гармалола.

Гармол дает при нагревании с хлорцинкаммиаком соответствующее аминпроизводное (в котором гидроксильная группа замещена на аминогруппу), называемое аминогарманом. При диазотировании последнего и восстановлении полученного диазосоединения получается бескислородное основание гарман $C_{12}H_{10}N_2$, в котором из молекулы гармина удалена метоксильная группа и который является, таким образом, основным скелетом гармина. Этот гарман оказался идентичным с двумя алкалоидами — лотурином и арибином. Первый был выделен еще в 1878 г. из ост-индского растения *Symplocos racemosa* Roxb. (сем. симплоковых — *Symplocaceae*; так называемая «кора лотур»), тогда как второй был получен в 1861 г. из бразильского растения *Arariba rubra* L. (сем. мареновых — *Rubiaceae*).

При осторожном окислении гармалин теряет два атома водорода и дает гармин. При восстановлении они оба дают один и тот же тетрагидрогармин (или дигидрогармалин) $C_{13}H_{16}ON_2$.

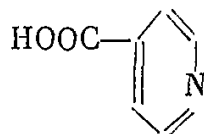
Строение гармина и гармалина. Приведенные выше факты показывают, что оба алкалоида очень близки между собой по строению: они отличаются только тем, что гармин имеет на одну двойную связь больше, чем гармалин.

Строение их было установлено главным образом путем изучения продуктов окисления. При энергичном окислении гармина азотной кислотой получается нитроанисовая кислота



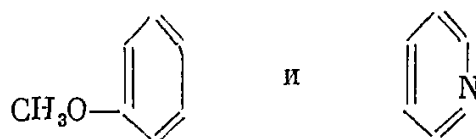
что доказывает наличие в нем бензольного кольца, имеющего метоксильную группу и углеродную цепь в *p*-положении по отношению к последней.

При окислении гармина хромовой кислотой получается так называемая гарминовая кислота $C_{10}H_8O_4N_2$. Это — двуосновная кислота, не содержащая метоксильной группы. При ее образовании бензольное кольцо гармина подверглось разрушению. При дальнейшем окислении гарминовой кислоты при помощи HNO_3 была получена изоникотиновая (γ -пиридинкарбоновая) кислота



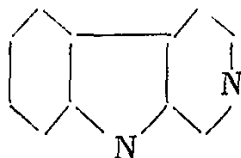
что доказывает наличие пиридинового кольца, имеющего углеродную цепь в γ -положении.

Мы имеем, таким образом, в гармине два остатка

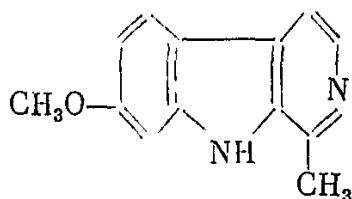


содержащие вместе 12 углеродных атомов. Недостающий углерод должен находиться в виде метильной группы, стоящей в пиридиновом кольце в α -положении по отношению к азоту, так как гармин способен конденсироваться с бензальдегидом (и другими альдегидами) с образованием бензилиденгармина, что характерно для α -метилпиридинов.

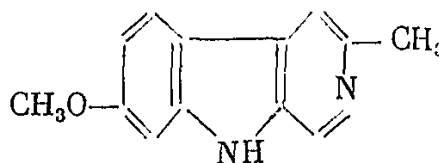
Принимая во внимание, что второй атом азота почти лишен основных свойств, мы приходим к выводу, что он должен входить в состав *пиррольного* кольца. Гармин является, таким образом, комбинацией конденсированных бензольного, пиррольного и пиридинового колец. Из различных теоретически мыслимых комбинаций на основании ряда соображений наиболее вероятной была признана следующая:



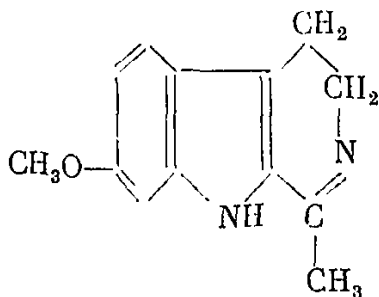
Отсюда для самого гармина вытекает строение



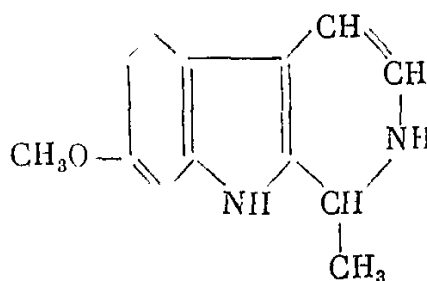
или



Правильность первой из этих формул была окончательно доказана путем синтеза гармина. Для гармалина, который отличается от гармина только тем, что одна из двойных связей в нем восстановлена, наиболее вероятны формулы

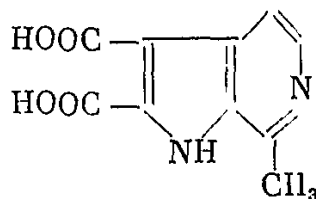


или

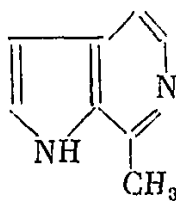


Положение двойной связи в молекуле гармалина было доказано его синтезом.

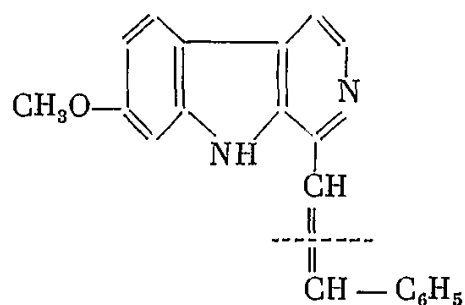
Гарминовая кислота, образующаяся путем разрушения бензольного кольца, имеет строение



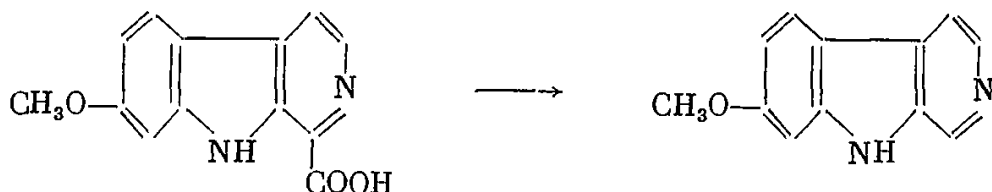
при нагревании она отщепляет 2CO_2 и дает апогармин, имеющий строение



Бензилиденгармину соответствует строение

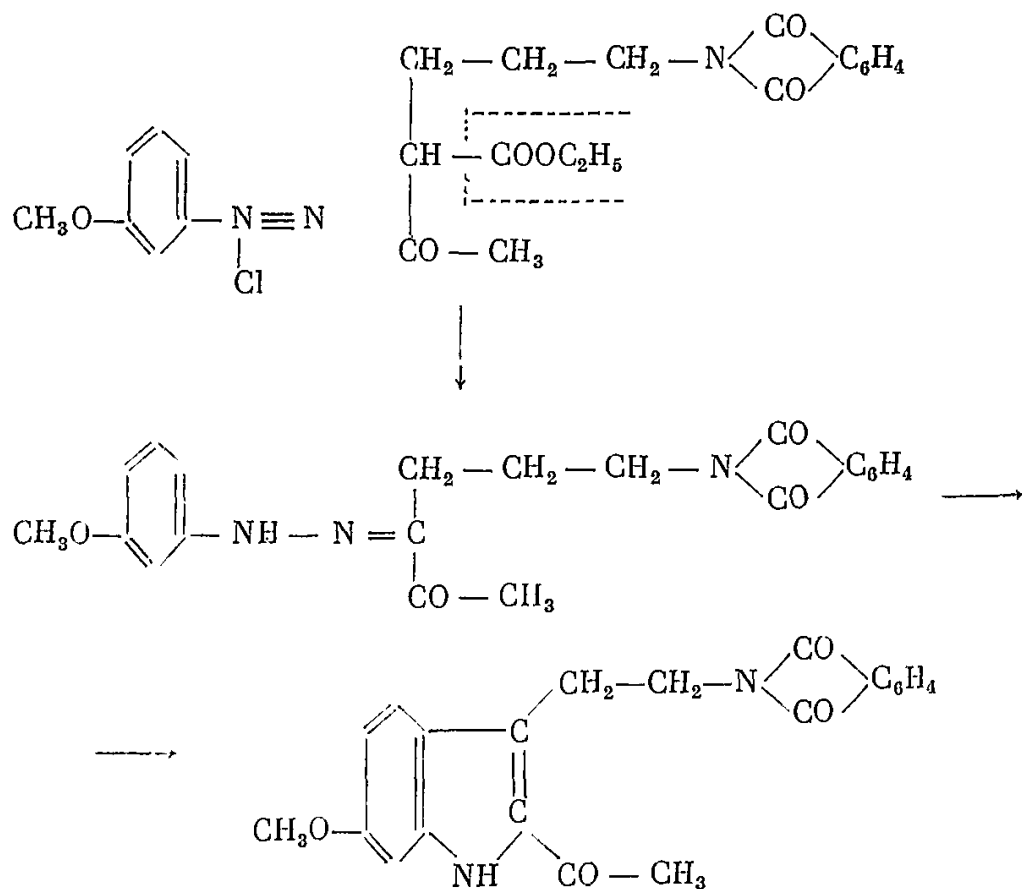


При окислении бензилиденгармина он дает норгарминкарбоновую кислоту, которая при нагревании теряет CO_2 , переходя в норгармин

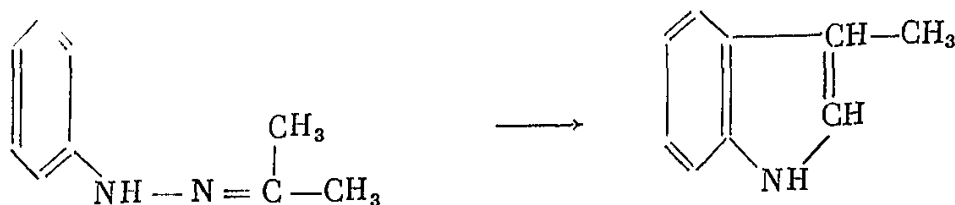


Синтез гармина и гармалина. Синтез гармалина был осуществлен Перкином и Робинсоном в 1927 г. по довольно сложной схеме.

Из м-метоксифенилдиазонийхлорида и фталымидоацетилвалерианового эфира был получен соответствующий гидразон, который при действии HCl перешел в соответствующее индольное производное¹

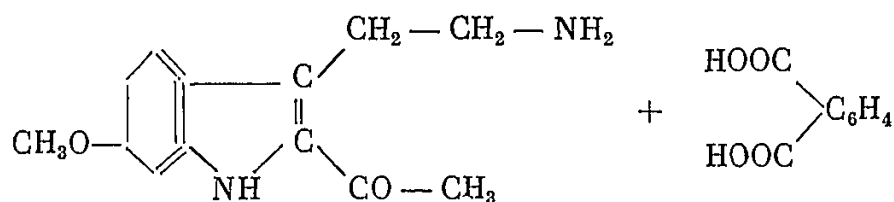


¹ Напомним, что переход фенилгидразонов в индолы при отщеплении аммиака, например

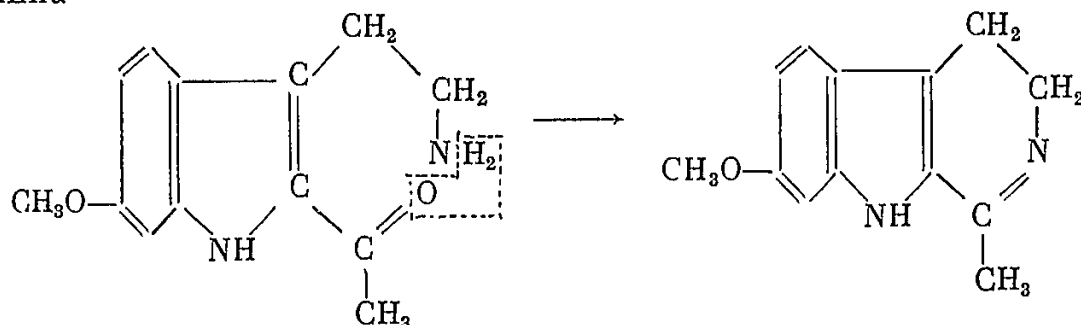


является общим методом синтеза индольных производных (реакция Фишера).

При омылении этого вещества происходит отщепление фталевой кислоты¹ и образование аминокетона

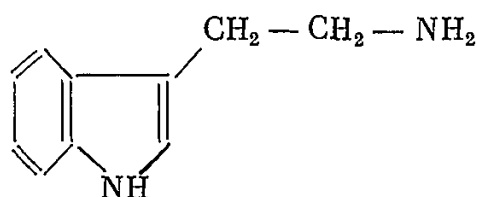


Это вещество неустойчиво и тотчас же циклизуется с образованием гармалина

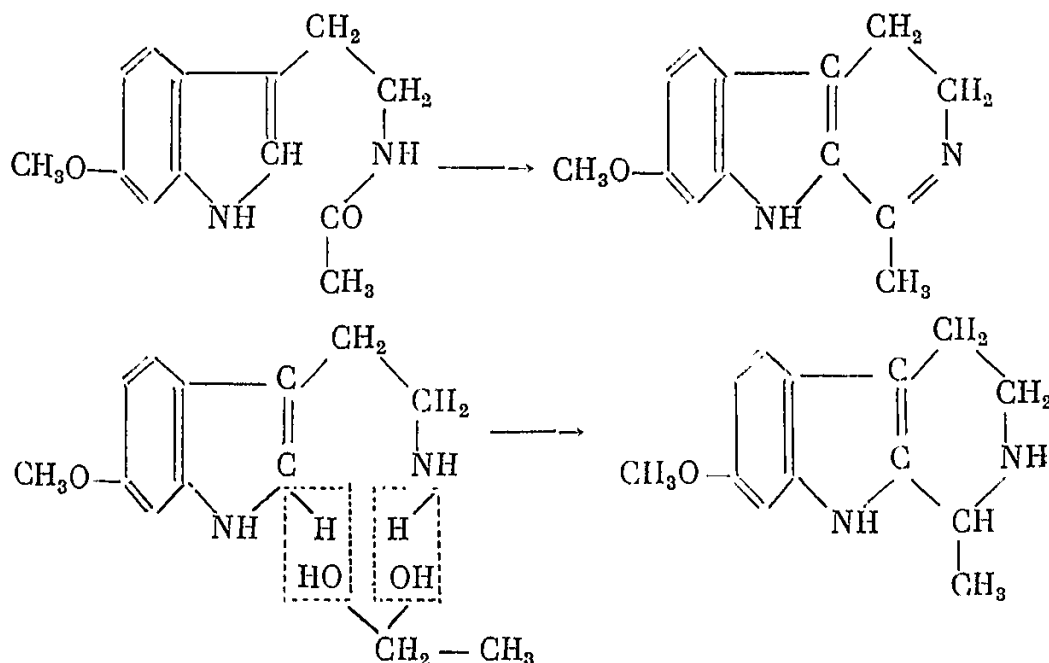


Синтез, в котором последовательно строятся пиррольное и пиридиновое кольца, особенно интересен тем, что доказывает не только положение метильной группы в пиридиновом кольце, но и положение двойной связи в этом последнем.

Более простые синтезы гармина и его производных, сделанные за последние годы, исходят из вещества, имеющего готовое индольное кольцо, а именно: из индолилэтиламина



или его производных. Закрывание третьего кольца легко может быть проведено по реакции Бишлер-Напиральского, причем можно пользоваться как циклизацией ацильных производных, так и закрытием кольца при помощи альдегидов



¹ Фталевый остаток вводится в эти вещества в начале этого ряда реакций с целью «защитить» аминную группу и устранить ее от участия в промежуточных реакциях.

Получающиеся при этом производные гармалина и тетрагидрогармина путем осторожного окисления легко переходят в производные гармина. Для этой цели особо рекомендуется каталитическое дегидрирование при помощи металлического палладия.

Фармакологические свойства и применение в медицине

Д о н а к с и н вызывает возбуждение центральной нервной системы с последующим параличом. Угнетает активность холинэстеразы и повышает чувствительность органов к ацетилхолину.

Д и п т е р и п вызывает возбуждение нервной системы; в больших дозах вызывает судороги. У собак и кошек сильно повышает кровяное давление, суживает периферические кровеносные сосуды. По действию напоминает эфедрин (М. Д. Машковский и З. А. Пильдон, Э. П. Квицеридзе).

Г а р м и н вызывает возбуждение центральной нервной системы, а при больших дозах — судороги. Понижает кровяное давление и делает дыхание более поверхностным. Расслабляет мускулатуру кишечника и вызывает сокращение мускулатуры матки. По литературным данным, обладает противоглистным действием. Оказывает токсическое влияние на простейших; более активен в этом отношении, чем хинин. В медицине имеет в настоящее время ограниченное применение для лечения некоторых нервных заболеваний (паркинсонизма).

Г а р м а л и н (дигидрогармин) — в 2 раза токсичнее гармина.

6. ЛЕПТОКЛАДИН $C_{13}H_{16}N_2$

Л е п т о к л а д и н, наряду с N-метил-β-фенилэтиламином и диптерином, был выделен Н. К. Юрашевским [1, 2] в 1939 г. из зеленых частей растения *Arthrophyllum leptocladum* M. Pop. (сем. маревых — *Chenopodiaceae*). Этот же алкалоид был выделен А. А. Коноваловой в 1949 г. из саксаульчика вакханского — *A. wakhanica*.

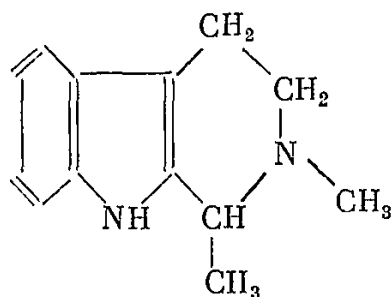
Физические свойства

Лептокладин кристаллизуется из ксилола в длинных прямоугольных пластинках, темп. пл. 109—110°. Легко растворяется в большинстве органических растворителей, не растворяется в воде. Дает кристаллический хлоргидрат, темп. пл. 234—235°; пикрат, темп. пл. 176—177° (из спирта) и темп. пл. 112—114° (из воды), и дипикрат, темп. пл. 181—182°.

Химические свойства и строение

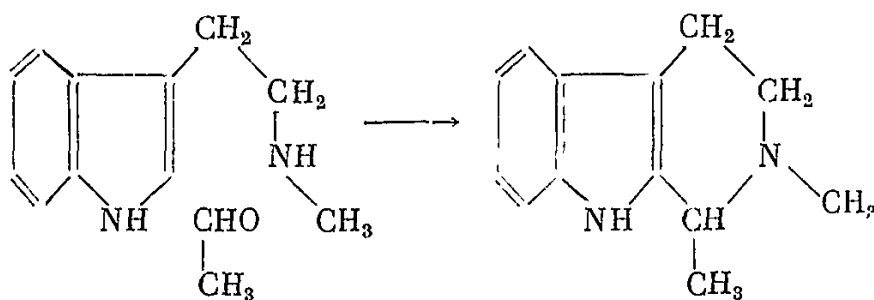
Лептокладин — двухкислотное основание. Оптически неактивен. Один атом азота третичный, дает иодметилат; другой — вторичный, образует нейтральное монобензоильное производное. Отсутствие ясно выраженных основных свойств у второго атома азота и характерные реакции на индол позволили предположить наличие индольного кольца в молекуле лептокладина. Насыщенный характер лептокладина исключает возможность наличия двойной связи вне индольного кольца; в таком случае в согласии с брутто-формулой в его молекуле должно быть третье кольцо, связанное простой связью с индольным ядром или сконденсированное с ним.

При распаде по Гофману выделяется триметиламин после второй стадии; это указывает на то, что азот находится в цикле. Легкость гофманского расщепления и нахождение лептокладина вместе с сопутствующим ему алкалоидом — диптерином позволили предложить для лептокладина строение N-метилтетрагидрогармана



Эта формула была подтверждена синтезом.

Синтез лептокладина [2]. Конденсацией диптерина с уксусным альдегидом в растворе разбавленной серной кислоты получается N-метилтетрагидрогарман, оказавшийся идентичным с лептокладином



Л и т е р а т у р а

1. Н. К. Ю р а ш е в с к и й. Журн. общ. химии, 9, 595 (1939).
2. Н. К. Ю р а ш е в с к и й. Журн. общ. химии, 11, 157 (1941).

7. ЭЛЕАГНИН $C_{12}H_{14}N_2$

Э л е а г н и н был выделен П. С. Массажетовым [1] в 1946 г. из коры лоха узколистного—*Elaeagnus angustifolia* L. (сем. лоховых—*Elaeagnaceae*). Строение его было установлено Г. П. Меньшиковым, Е. Л. Гуревич и Г. А. Самсоновой [2].

Физические свойства

Элеагнин — кристаллическое, оптически неактивное основание, темп. пл. 180—181°. Дает кристаллический хлоргидрат, при быстром нагревании разлагающийся при 264—265°.

Химические свойства и строение

При дегидрировании элеагнина с уксуснокислым серебром (метод Тафеля) элеагнин теряет четыре атома водорода и образует основание состава $C_{12}H_{10}N_2$, темп. пл. 233—234°. Непосредственное сравнение этого основания с гарманом, а также сравнение самого элеагнина с тетрагидрогарманом показало их полную идентичность. Таким образом, было доказано, что элеагнин является рацемической формой тетрагидрогармана.

Л и т е р а т у р а

1. П. С. М а с с а г е т о в. Журн. общ. химии, 16, 139 (1946).
2. Г. П. М е н ь ш и к о в, Е. Л. Г у р е в и ч, Г. А. С а м с о н о в а. Журн. общ. химии, 20, 1927 (1950).

8. ЭВОДИАМИН $C_{19}H_{17}ON_3$ И РУТЭКАРПИН $C_{18}H_{18}ON_3$

Из азиатского растения *Evodia rutaecarpa* Hook. (сем. рутовых—*Rutaceae*) Асахина выделил в 1916 г. 2 алкалоида: э в о д и а м и н и р у т э к а р п и н, причем ему удалось не только установить их строение, но и получить оба алкалоида синтетически.

Как увидим, оба они по своему строению стоят довольно близко к гармину и гармалину.

Физические свойства

Э в о д и а м и н—кристаллизуется из спирта в желтоватых листочках, темп. пл. 278° , $[\alpha]_D = +352^\circ$. Нерастворим в воде, бензоле и петролейном эфире, трудно растворим в спирте, уксусной кислоте и хлороформе; легко растворим в ацетоне.

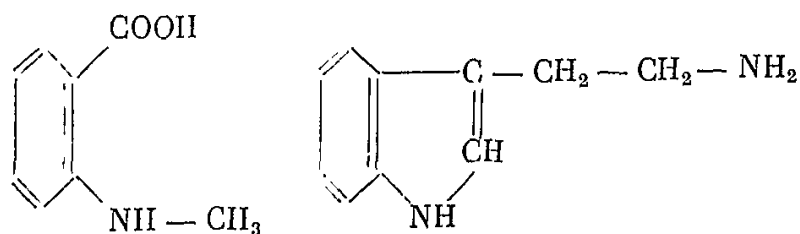
Р у т э к а р п и н—кристаллизуется из спирта в виде блестящих бесцветных игл, темп. пл. 258° ; трудно растворим в большинстве органических растворителей, но легче, чем эводиамин. Оптически неактивен.

Химические свойства и строение

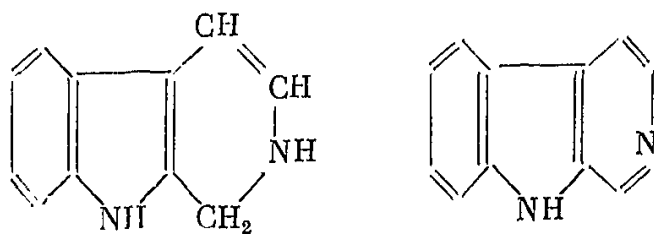
Э в о д и а м и н — слабое монокислотное основание. При кипячении с крепкой щелочью он распадается на N-метилантраниловую кислоту и основание $C_{11}H_{10}N_2$.

При нагревании со спиртовым раствором HCl эводиамин превращается с присоединением одной молекулы воды в так называемый «изоэводиамин». Изоэводиамин $C_{19}H_{19}O_2N_3$ образует ромбические кристаллы; темп. пл. $146-147^\circ$. Оптически неактивен. При нагревании с уксусным ангидридом до 150° изоэводиамин переходит обратно в эводиамин с потерей оптической активности.

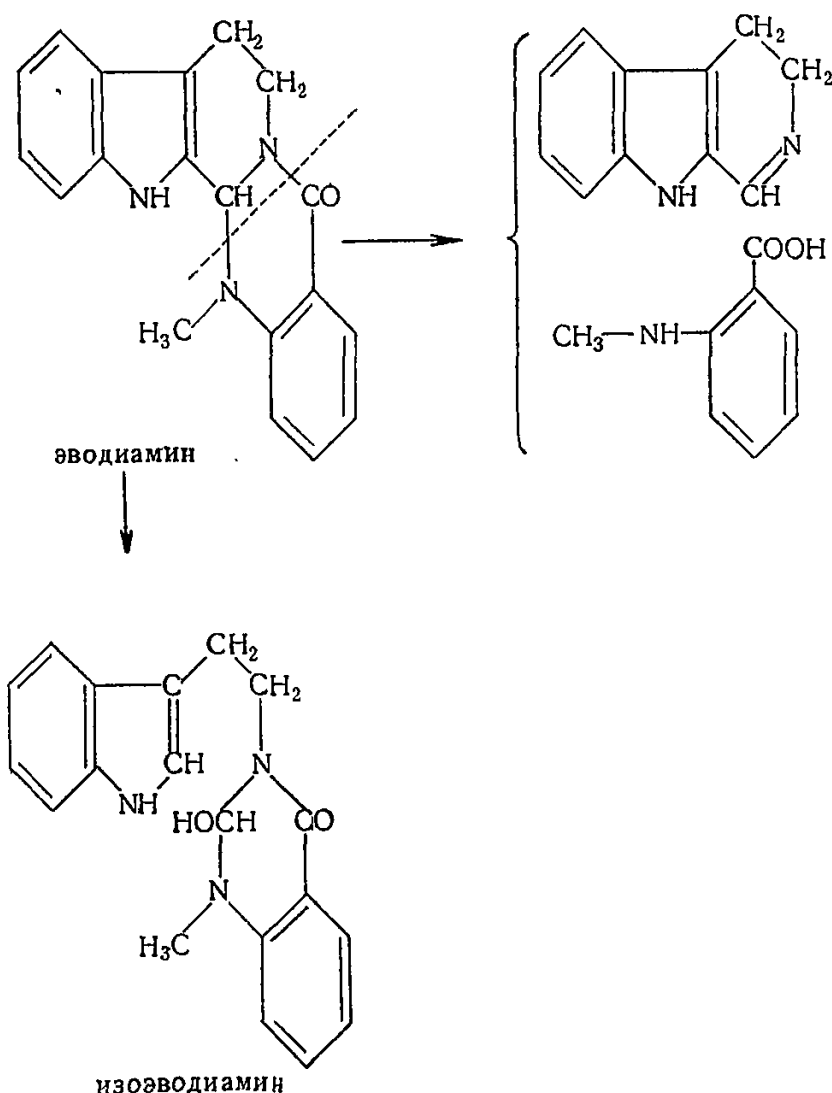
При нагревании изоэводиамина со спиртовой щелочью он распадается на N-метилантраниловую кислоту в β -аминоэтилиндол



Основание $C_{11}H_{10}N_2$, полученное при гидролизе эводиамина, оказалось идентичным с дигидроноргарманом; при слабом окислении оно дает и самый норгарман

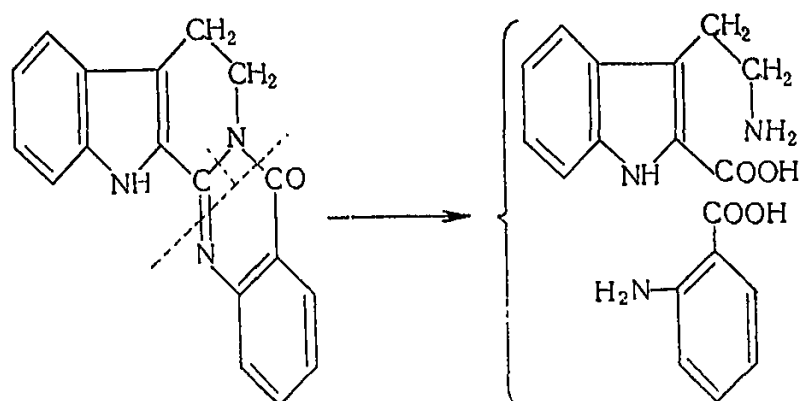


На основании образования этих двух продуктов — дигидроноргармана $C_{11}H_{10}N_2$ и N-метилантраниловой кислоты — можно рассматривать эводиамин как вещество, образовавшееся путем их конденсации. Изоэводиамин образуется путем гидролитического вскрытия одного кольца



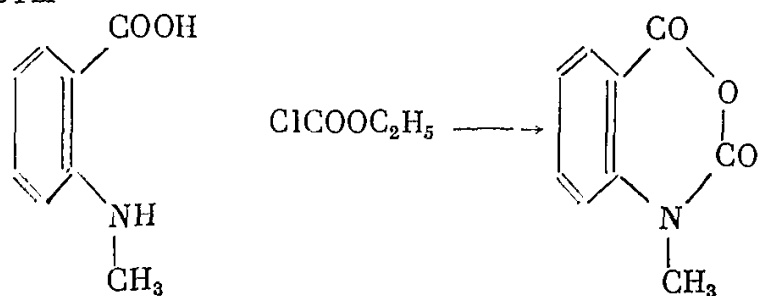
Рутэкарпин — более прочен по отношению к щелочам и кислотам, чем эводиамин; при нагревании с KOH в амилоспиртовом растворе он распадается на антраниловую кислоту и β -аминоэтилиндол-2-карбоновую кислоту. Рутэкарпин образуется также при осторожном нагревании эводиамина.

На основании образования этих продуктов распада рутэкарпину была приписана формула

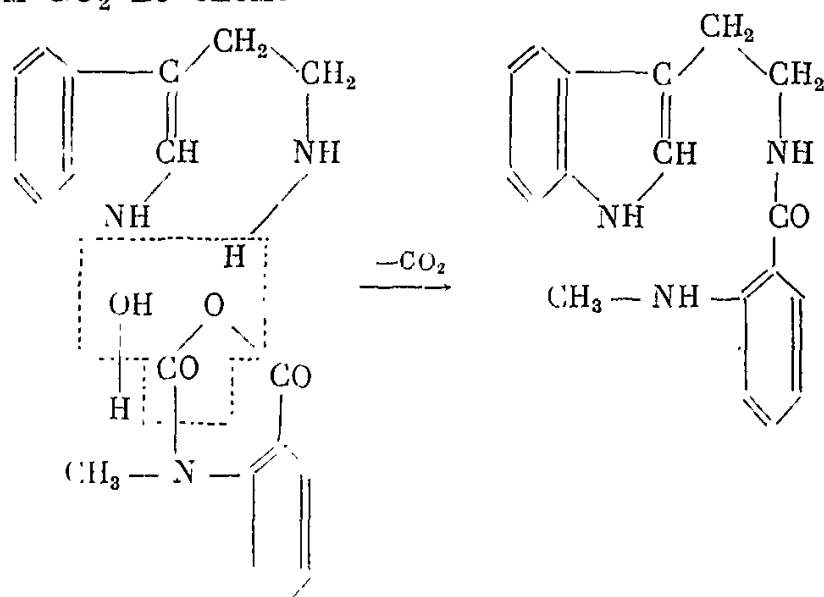


Синтез эводиамина. Принимая во внимание распад эводиамина на метилантраниловую кислоту и β -аминоэтилиндол, синтез его был осуществлен

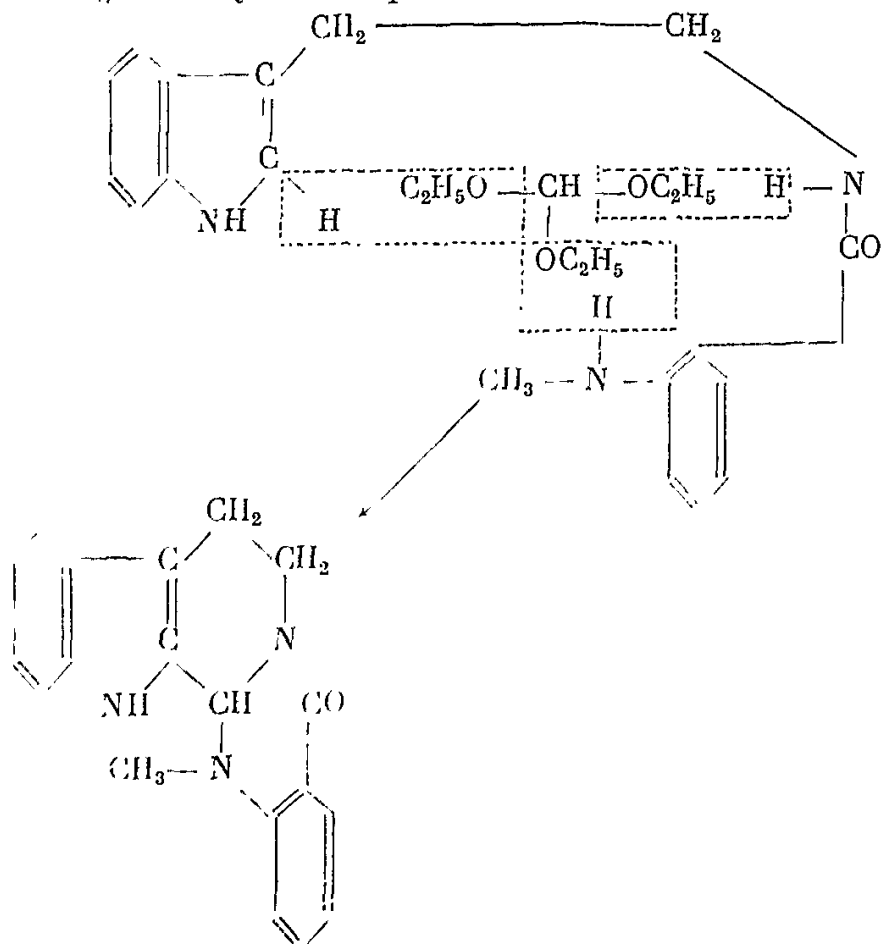
путем обратного соединения этих веществ. Из N-метилантраниловой кислоты действием хлоругольного эфира был получен ангидрид N-метил-изатовой кислоты



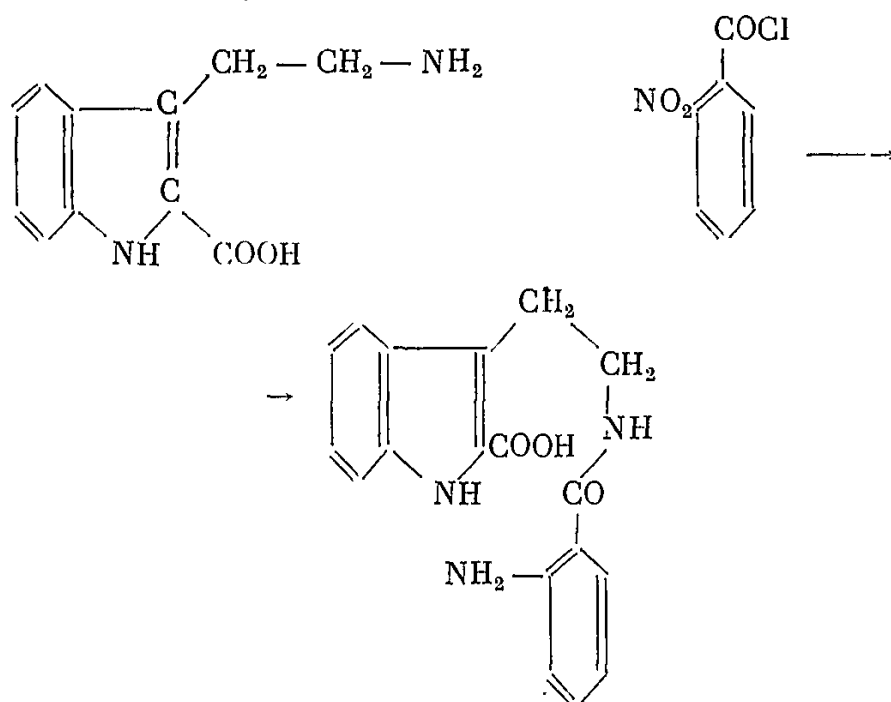
Этот последний легко конденсируется с три-β-аминоэтилиндолом с отщеплением CO_2 по схеме



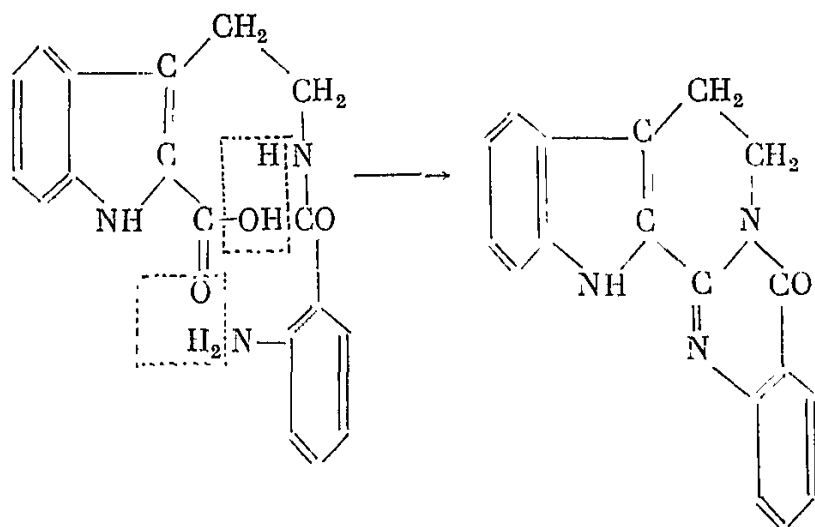
При нагревании этого продукта конденсации с избытком о-муравьиного эфира $\text{CH}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$ до $175-180^\circ$ происходит одновременное замыкание двух колец, и получается рацемический эводиамин



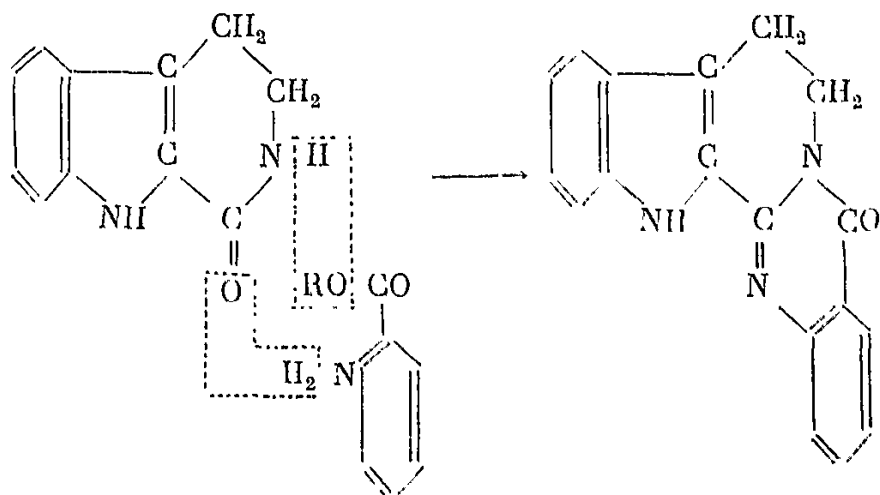
Синтез рутэкарпина. 1. Синтез рутэкарпина был осуществлен путем обратного соединения продуктов его распада. Аминоэтилиндолкарбоновая кислота конденсировалась с о-нитробензоилхлоридом и полученное нитросоединение восстанавливалось в амин



При действии водоотнимающих веществ происходит одновременное замыкание двух колец, и получается рутэкарпин



2. Еще более простой синтез рутэкарпина заключается в конденсации кетотетрагидрокарболина (кетотетрагидроноргармана) с эфиром антравиловой кислоты под действием POCl_3



9. ИОХИМБИН (КВЕБРАХИН) И ЕГО ИЗОМЕРЫ $C_{21}H_{26}O_3N_2$

Кора дерева *Corynanthe yohimbe* Schum. (сем. мареновых *Rubiaceae*), произрастающего в тропической Африке, используется местными жителями как вещество, стимулирующее половую деятельность. Шпигель, исследовавший в 1896 г. эту кору, выделил из нее алкалоид, названный и о х и м б и н о м. После него этим растением занимались многие исследователи, в особенности Барджер и др. [1], выделившие целый ряд новых оснований.

Из коры южноамериканского растения *Quebracho blanco* выделен к в е б р а х и н. Большой интерес вызвало в свое время открытие Фурно и Пажо (1914), что квебрахин идентичен с похимбином; это наблюдение неоднократно подвергалось как химической, так и фармакологической проверке, вполне подтвердившей данные Фурно.

В настоящее время можно считать установленным, что в коре *Corynanthe yohimbe* и *Pseudosinchona africana* Chev. содержатся следующие 11 алкалоидов.

1. И о х и м б и н (к в е б р а х и н).
2. А л л о и о х и м б и н.
3. И о х и м б е н.
4. α -И о х и м б и н (к о р и н а н т и д и н).
5. β -И о х и м б и н.
6. γ -И о х и м б и н.
7. δ -И о х и м б и н.
8. И з о и о х и м б и н (м е з о и о х и м б и н).
9. П с е в д о и о х и м б и н.
10. К о р и н а н т и н.
11. П а н и к у л а т и н.

Физические свойства

Все алкалоиды *yohimbe* представляют собой кристаллические высокоплавящиеся, оптически активные вещества.

И о х и м б и н (к в е б р а х и н) $C_{21}H_{26}O_3N_2$ —кристаллизуется из разбавленного спирта в иглах; темп. пл. $234-235^\circ$; $[\alpha]_D = +50-55^\circ$ (C_2H_5OH). Растворим в спирте и хлороформе, трудно растворим в эфире. Дает кристаллические соли: хлоргидрат, темп. пл. 300° (с разлож.), $[\alpha]_D = +103^\circ$, нитрат, темп. пл. $269-270^\circ$, тартрат, темп. пл. 213° , по охлаждении плавится при 278° и иодметилат, темп. пл. 250° .

А л л о и о х и м б и н—кристаллизуется из 59%-ного спирта в иглах с тремя молекулами C_2H_5OH . Из абсолютного спирта—листочки с одной молекулой C_2H_5OH , темп. пл. $135-140^\circ$, $[\alpha]_D = -72,7^\circ$ (пиридин). Дает хлоргидрат, темп. пл. $275-279^\circ$.

И о х и м б е н—кристаллизуется из метилового спирта в иглах или листочках, темп. пл. 276° (с разлож.), $[\alpha]_D = +43,7^\circ$ (пиридин).

α -И о х и м б и н (к о р и н а н т и д и н)—кристаллизуется из метилового спирта с одной молекулой CH_3OH , темп. пл. $234-235^\circ$ $[\alpha]_D = -28$ (C_2H_5OH). Дает хлоргидрат, темп. пл. 286° , $[\alpha]_D = +58^\circ$.

β -И о х и м б и н—плавится при $235-236^\circ$; $[\alpha]_D = -54^\circ$ (пиридин). Очень трудно растворим в метиловом спирте. Дает хлоргидрат, темп. пл. 292° (с разлож.).

γ -И о х и м б и н—кристаллизуется из спирта в листочках, темп. пл. 240° , $[\alpha]_D = -28,3^\circ$ (пиридин).

δ-Иохимбин—очень трудно растворим в спирте, темп. пл. 254°, $[\alpha]_D = -50^\circ$ (пиридин). Хлоргидрат; темп. пл. 288°, $[\alpha]_D = -18,6^\circ$. Вращает влево (в отличие от хлоргидратов всех прочих изомеров).

Изоиохимбин—кристаллизуется в иглах, темп. пл. 238—240°, $[\alpha]_D = +57,1^\circ$ (C_2H_5OH).

ψ-Иохимбин—кристаллизуется в виде ромбических кристаллов, темп. пл. 264—265°, $[\alpha]_D = +26,6^\circ$ (пиридин). Хлоргидрат плавится при 258°.

Коринантин—выделен из *Pseudocinchona africana*; кристаллизуется из спирта в бесцветных гексагональных листочках с двумя молекулами H_2O . Растворим в горячем спирте, хлороформе и уксусноэтиловом эфире, темп. пл. 200°; после плавления затвердевает и снова плавится при 241—242°; $[\alpha]_D = -125^\circ$ (C_2H_5OH). Дает хлоргидрат с $2H_2O$, темп. пл. 285°.

Папикулатин—кристаллизуется с полутора молекулами H_2O , $[\alpha]_D = -42^\circ$ (C_2H_5OH). Дает хлоргидрат, $[\alpha]_D = +45,95^\circ$.

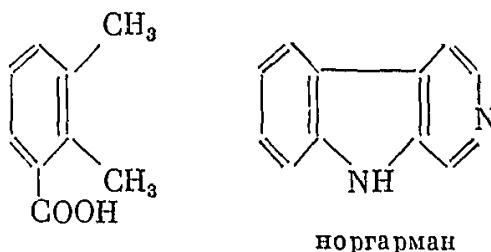
Химические свойства и строение

Прежде всего нужно отметить, что все алкалоиды, выделенные из *Corynanthe yohimbe*, являются изомерами и все имеют состав $C_{21}H_{26}O_3N_2$. Два атома кислорода участвуют в образовании карбоксильной группы, третий находится в форме гидроксильной группы. Характерно их поведение при омылении щелочами: все они распадаются на метиловый спирт и аминокислоты состава $C_{20}H_{24}O_3N_2$, называемые иохимбовыми кислотами [2—4].

При нагревании этих кислот с натронной известью происходит декарбоксилирование, и получается соединение, названное иохимболом, долгое время считавшееся вторичным спиртом $C_{19}H_{24}ON_2$.

Однако позже было установлено [5], что иохимбол не вторичный спирт, а кетон $C_{19}H_{22}ON_2$, названный иохимбоном (получен его 2,4-динитрофенилгидразон). При восстановлении иохимбона изопропилатом алюминия в изопропиловом спирте и ксилоле образуется иохимбол $C_{19}H_{24}ON_2$.

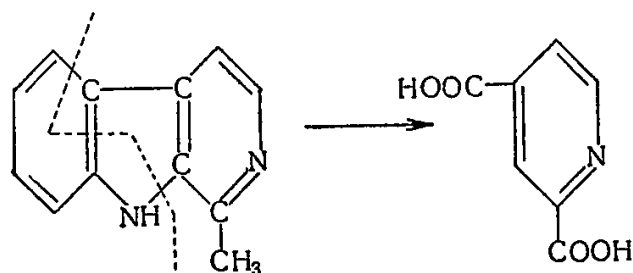
Дегидрированием иохимбина при нагревании с Se получены три основания: иобирин $C_{19}H_{16}N_2$, тетрагидроиобирин $C_{19}H_{20}ON_2$, позже названный тетрабирином, и кетоиобирин $C_{20}H_{16}ON_2$. При сплавлении с едким кали кетоиобирин распадается с образованием 2,3-диметилбензойной кислоты и норгармана [1]



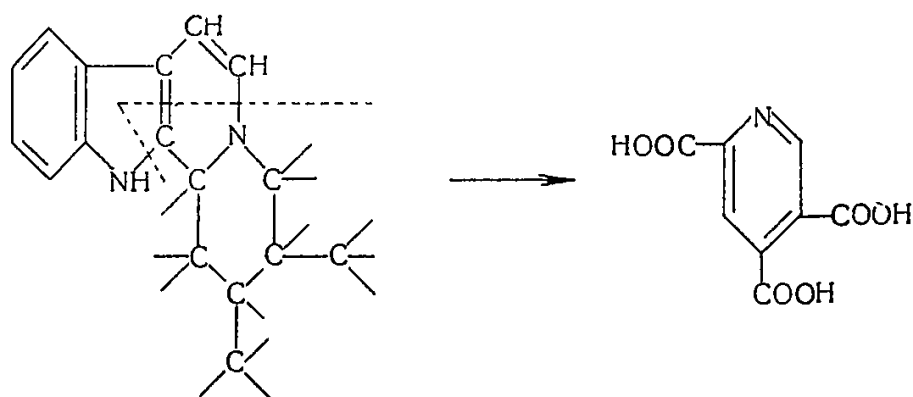
При окислении тетрагидроиобирина азотной кислотой образуется бербероновая (1,3,4-пиридинтрикарбоновая) кислота.

Эти факты показывают, что в молекуле иобирина имеется гарминовый остаток. Далее, образование бербероновой кислоты показывает, что в этой молекуле должно быть еще одно пиридиновое кольцо, так как берберо-

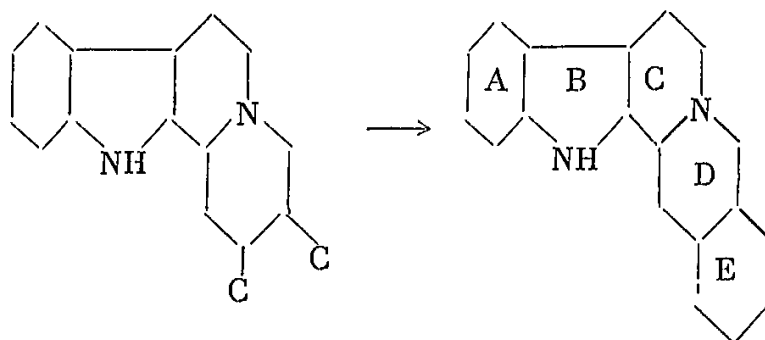
новая кислота не может происходить от гарминового остатка. Последний может дать только 2,3-пиридиндикарбоновую кислоту по схеме



Образование бербероновой кислоты показывает, что это второе пиридиновое кольцо должно быть связано с гарминовым остатком по схеме



Наконец, факт образования 2,3-диметилбензойной кислоты доказывает, что к этой трициклической системе должно быть присоединено еще одно 6-членное кольцо по схеме



Легко видеть, что эта схема хорошо объясняет образование всех указанных выше продуктов распада: бербероновая кислота образуется за счет распада колец А, В, С и Е, диметилбензойная происходит из кольца Е, а норгарман получается путем отщепления колец D и E от системы А — В — С.

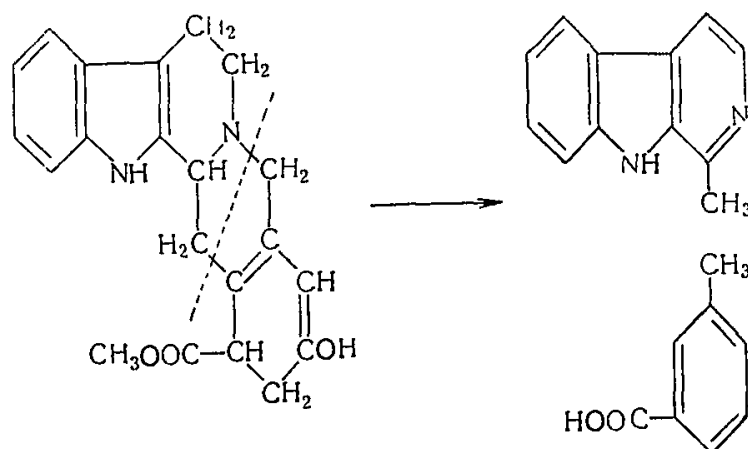
Выясненная таким образом основная структура скелета иохимбина нуждалась, однако, в дальнейшем обосновании, так как дегидрирование селеном при высокой температуре (300°) легко может привести к интрамолекулярным перегруппировкам.

Кроме того, нужно было доказать положение карбоксильной группы и спиртовой гидроксильной группы, имеющих в молекуле иохимбина.

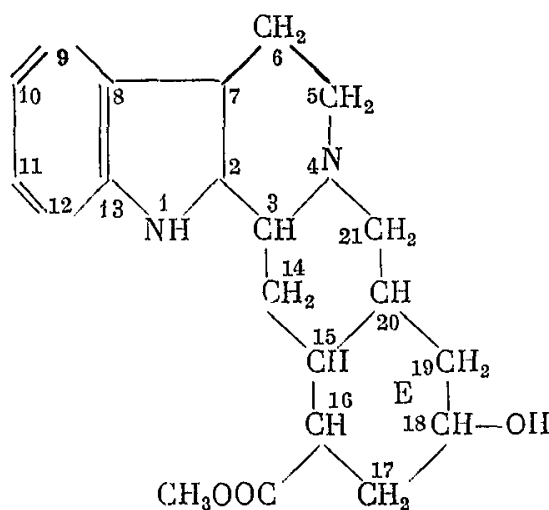
Это дальнейшее обоснование указанной выше схемы было достигнуто путем изучения продуктов дегидрирования иохимбина тетраацетатом свинца. При этом происходит отщепление четырех атомов водорода и об-

разование тетрадегидроиохимбина $C_{21}H_{22}O_3N_2$. Это вещество распадается при нагревании с амилалкогольным калием, почти количественно, на гарман $C_{12}H_{10}N_2$ и м-толуиловую кислоту $C_8H_8O_2$.

Образование этих двух веществ легко понятно, если принять для тетрадегидроиохимбина указанную кольцевую систему с карбоксильной группой в положении 16 [6, 7]



Переходя к самому иохимбину, мы можем построить его формулу, допуская, что в нем гидрированы две двойные связи нижнего 6-членного кольца E.

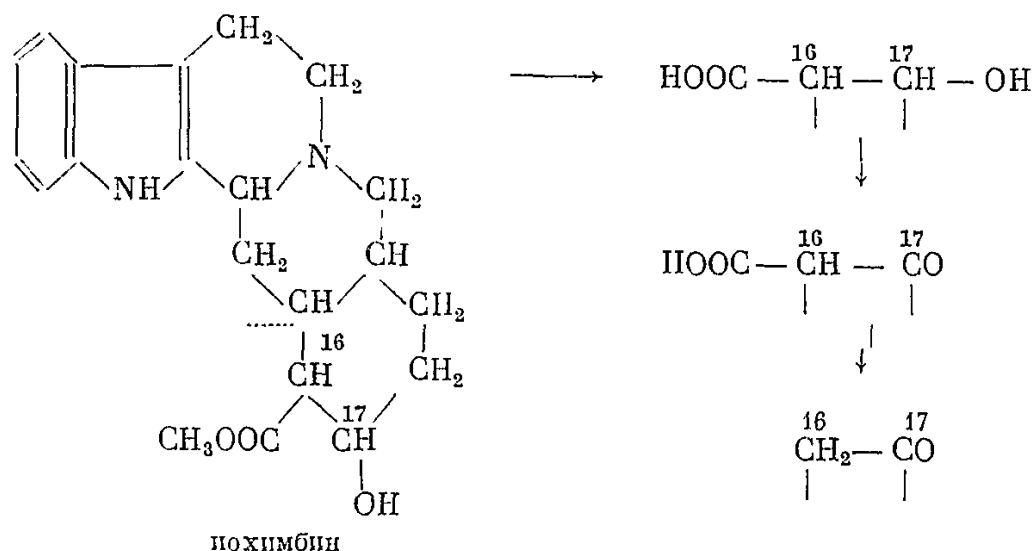


Положение гидроксильной группы не являлось строго доказанным; оно было принято на основании некоторых косвенных соображений [8].

Окончательное доказательство положения гидроксильной группы было сделано на основании некоторых новых экспериментальных данных Уиткопа [5]. При перегонке иохимбина с цинковой пылью, наряду с изохинолином и гарманом, был найден п-крезол, что указывает на положение гидроксильной группы у углерода 17.

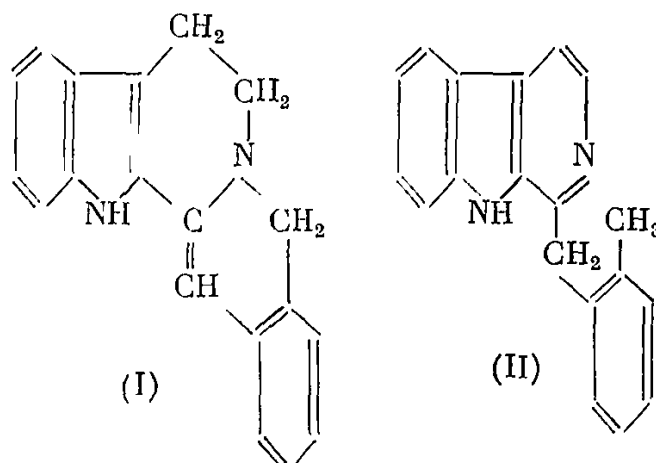
Это подтверждается также и тем, что при дегидрировании иохимбиновой кислоты или иохимбина действием фенолята алюминия с циклогексаном в растворе ксилола получается иохимбон с хорошим выходом. Уиткоп объяснял хороший выход иохимбона образованием промежуточной карбоновой кислоты, легко декарбоксилирующей.

Если допустить, что гидроксильная группа в иохимбине находится у углерода 17, то образование промежуточной карбоновой кислоты можно представить следующей схемой:



В настоящее время установлено также строение всех продуктов дегидрирования похимбина: иобирин, тетрагидроиобирин и кетоиобирин.

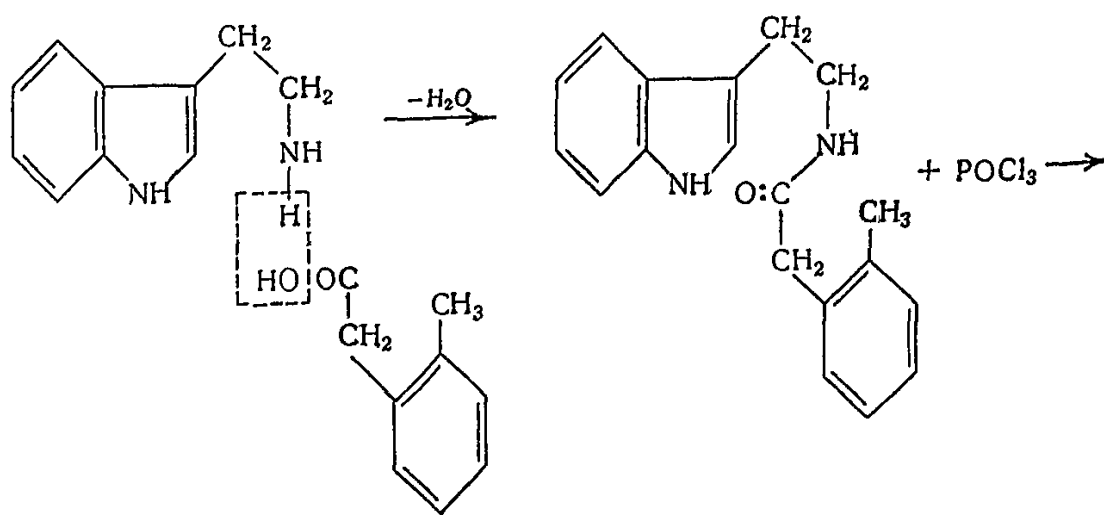
Строение и синтез иобирин $C_{19}H_{16}N_2$. Вначале для иобирин была предложена формула (I), которая рассматривалась как скелет похимбина.

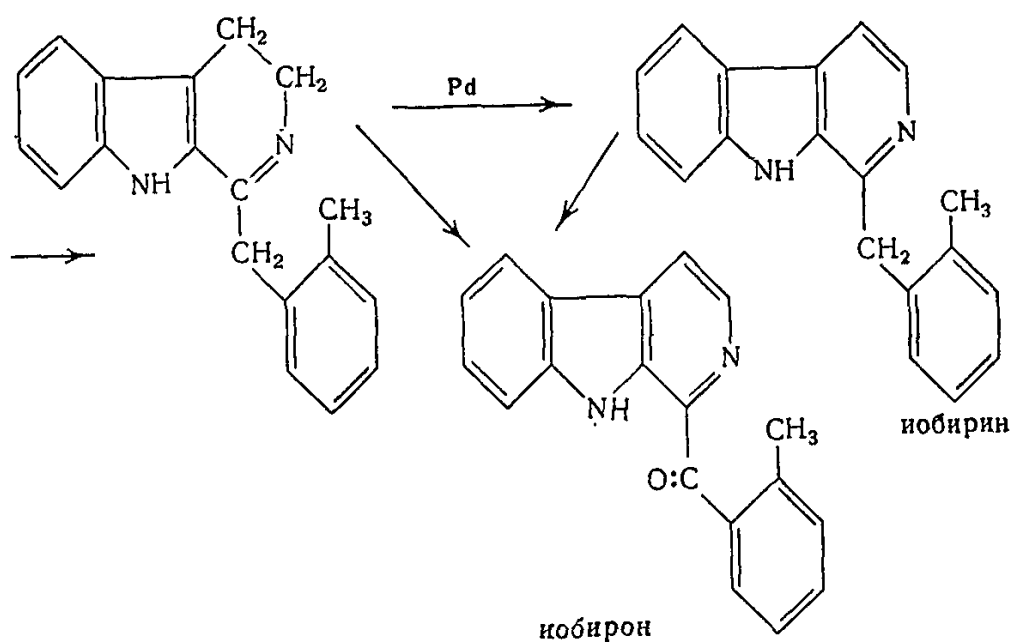


Затем на основании того, что иобирин ведет себя как ненасыщенное основание, эта формула была изменена и была предложена формула (II), подтвержденная синтезом [9].

Синтез иобирин. *o*-Толуолуксусная кислота конденсировалась с триптамиином и образовавшийся амид циклизовался в дигидроиобирин с $POCl_3$ в кипящем ксилоле. При дегидрировании дигидроиобирин с палладиевой чернью получилось вещество, идентичное с иобирин.

Полученный таким образом иобирин переходит при окислении хромовой кислотой или SeO_2 в иобирон.

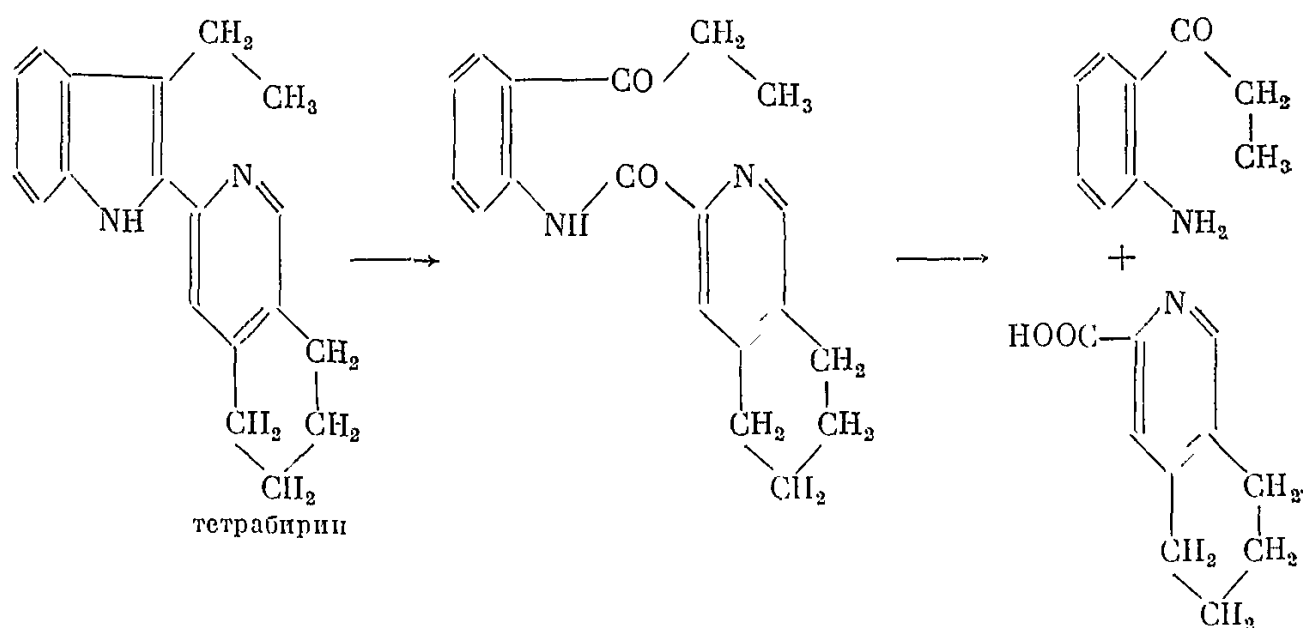




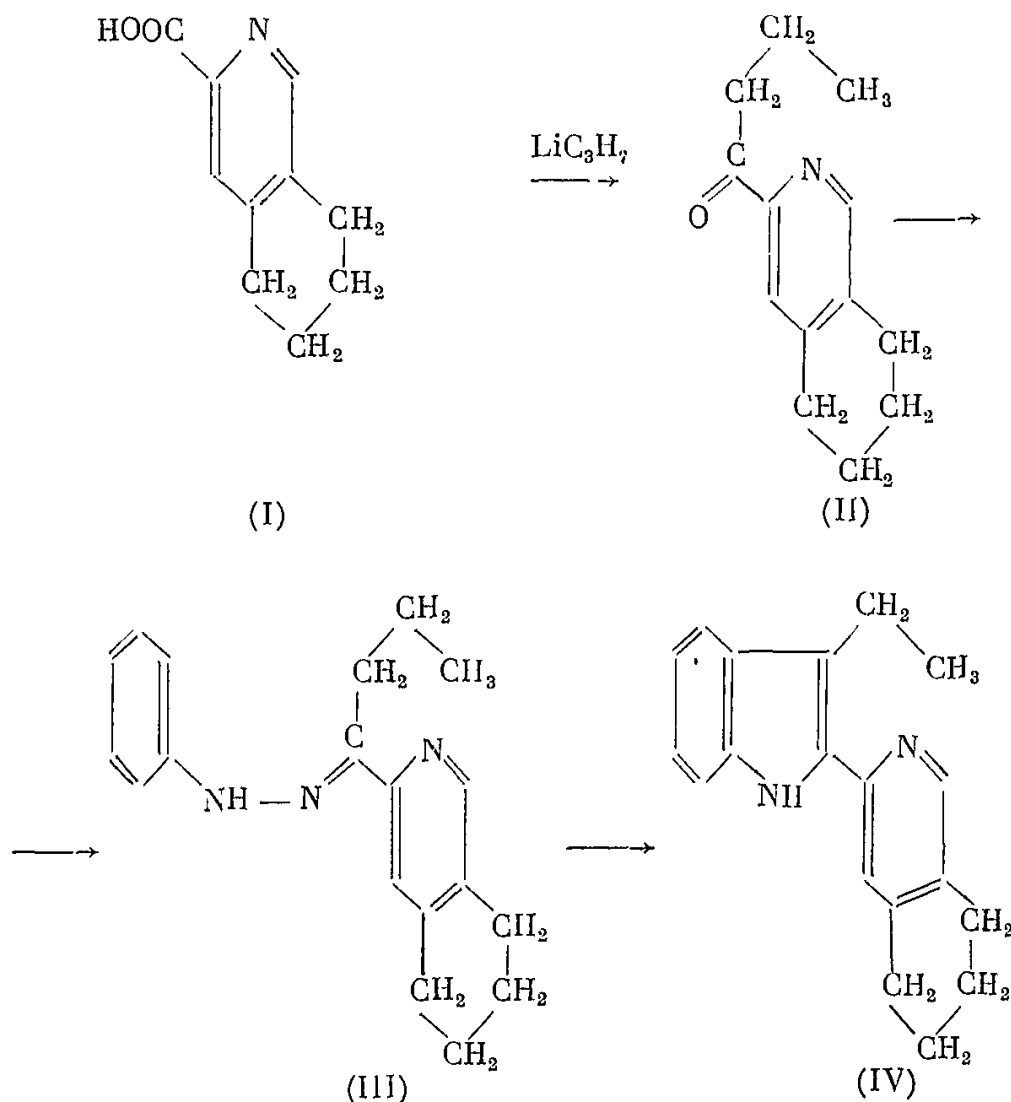
Иобирон может получиться также окислением дигидроиобиринна кислородом воздуха

Строение тетрабиринна-«тетрагидроиобиринна» $C_{19}H_{20}N_2$ было доказано изучением продуктов распада, полученных при окислении тетрабиринна озоном.

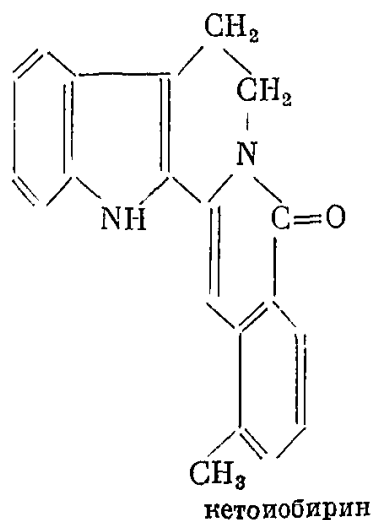
При этой реакции был получен дикетон, переходящий в о-аминопропиофенон и 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3-карбоновую кислоту. Образование этих веществ легко понять, если принять для тетрабиринна следующую формулу:



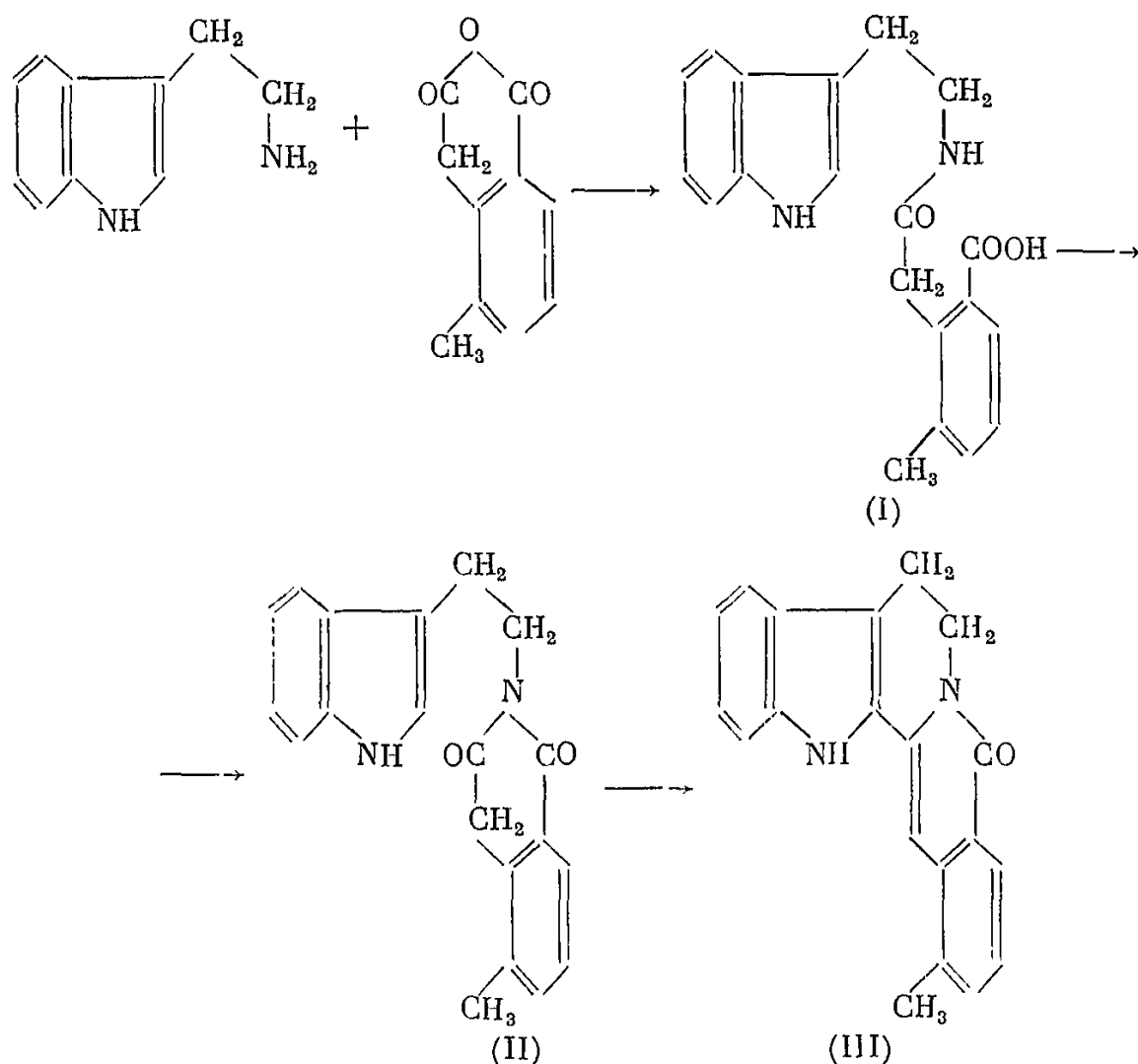
Окончательное строение тетрабиринна было подтверждено синтезом [10]. При взаимодействии 3-карбокси-5,6,7,8-тетрагидроизохинолина (I) с литийпропилем образуется 3-бутирилтетрагидроизохинолин (II). Из этого кетона был получен соответствующий фенил-гидразон (III), который при действии HCl перешел в индольное производное (IV), оказавшееся идентичным с тетрабиринном



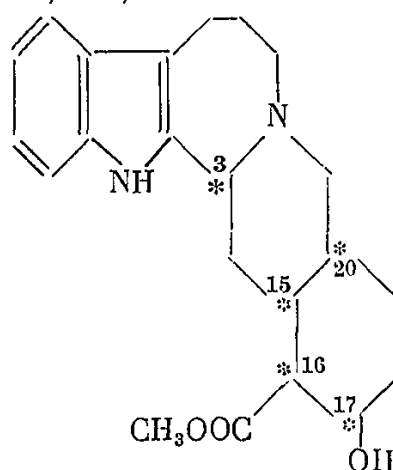
Строение кетобиоирина $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ON}_2$. Получение норгармана и 2,3-диметилбензойной кислоты при щелочном распаде кетобиоирина и изучение некоторых его свойств (отсутствие основности) позволили предложить для него следующую формулу строения, подтвержденную синтезом:



Синтез кетобиоирина. Полученная конденсацией триптамина с 6-метилгомофталевым ангидридом аминокислота [I] метилированием диазометаном превращалась в нейтральное вещество состава $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N}_2$ (II). Последнее в присутствии POCl_3 циклизовалось с образованием пентациклического соединения, оказавшегося идентичным с кетобиоирином (III).



Изомеры похимбина. Иохимбин содержит пять асимметрических атомов углерода в положении 3, 15, 16, 17 и 20



ИОХИМБИН

В настоящее время известно 11 изомеров похимбина [11]. Четыре из этих изомеров — похимбин, похимбен, изопохимбин и γ -похимбин дают при перегонке с натронной известью один и тот же иохимбон $C_{19}H_{22}ON_2$. При окислении по Оппенауэру похимбен дает новый иохимбенон, остальные изомеры дают похимбон.

Аллопохимбин при перегонке с натронной известью дает новый кетон — аллопохимбон.

α -Иохимбин не дает иохимбона.

Коринантин при омылении щелочью дает иохимбовую кислоту, метиловый и этиловый эфиры которой идентичны с похимбином и его этиловым эфиром. Коринантин изомеризуется в похимбин. При окислении коринан-

тина по Оппенауэру получается иохимбон. При кислом гидролизе коринантина дает коринантиновую кислоту [12], отличную от иохимбовой. Возможно, что коринантин является цис-изомером, легко переходящим со щелочью в более устойчивый транс-изомер.

Л и т е р а т у р а

1. G. B a r g e r, C. S c h o l z. J. Chem. Soc., 614, 1933 (C., 1933, II, 1190); Helv., Chim. Acta, 16, 1343 (1933) (C., 1934, I, 1329); Ber., 67, 1124 (1934).
2. D. W o r r a l. J. Am. Chem. Soc., 55, 3715 (1933) (C., 1933, II, 2989).
3. M. H e i n e m a n n. Ber. 67, 15 (1934).
4. J. P. W i b a u t, v a n G a s t e l. Rec., 54, 85 (1935) (C., 1935, I, 3671).
5. B. W i t k o p. Ann., 554, 83 (1943).
6. G. H a h n. Ber. 67, 686, 1211 (1934); Ann. 520, 123 (1935) (C., 1935, II, 3515).
7. R. M a j i m a, S. M u r a h a s h i. Proc. Imp. Acad. Tokyo, 10, 341 (1934) (C., 1935, I, 1716).
8. C. S c h o l z. Helv. Chim. Acta, 18, 923 (1935) (C., 1935, II, 2064).
9. G. C l e m o, G. S w a n. J. Chem. Soc., 617 (1946).
10. P. J u l i a n, W. K a r p e l и др. J. Am. Chem. Soc., 70, 180 (1948).
11. M. J a n o t, R. G o u t a r e l. Bull. Soc. Chim., 509 (1949).
12. R a y m o n d - H a m e t. Bul. Sc. Pharm., 40, 523 (1933) (C., 1934, I, 570); J. pharm. chim. (8), 19, 209 (1934) (C., 1934, I, 3366).

Фармакологические свойства

Иохимбин снижает кровяное давление, возбуждает дыхание; в больших дозах вызывает паралич дыхательного центра. Обладает местным анестезирующим действием. Подобно эрготоксину, обладает симпатиколитическими свойствами, ослабляет и извращает влияние адреналина на организм. Существует точка зрения, что иохимбин возбуждает центры эрекции спинного мозга. Кравков, однако, считал, что возбуждающего действия на эти центры иохимбин не оказывает, а что он парализует сосудодвигательные центры продолговатого мозга и вызывает прилив крови к коже и слизистым оболочкам.

10. СЕМПЕРВИРИН $C_{19}H_{16}N_2$

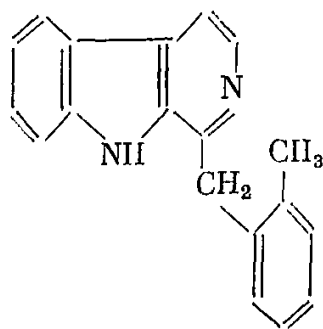
С е м п е р в и р и н выделен в 1933 г. из корней североамериканского растения желтого жасмина — *Gelsemium sempervirens* Ait.

Физические свойства

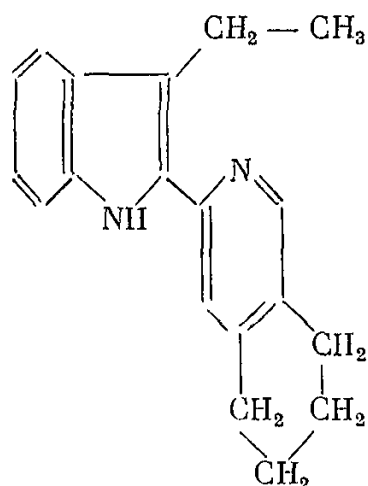
Семпервирин кристаллизуется в оранжево-желтых ромбических листочках, темп. пл. 258—260°. Растворим в спирте, ацетоне, пиридине и хлороформе. Дает кристаллические соли, из которых питрат отличается почти полной нерастворимостью в разбавленной азотной кислоте.

Химические свойства и строение

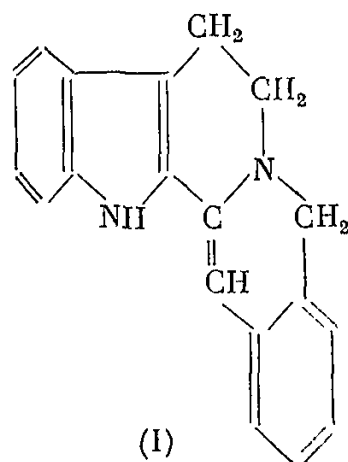
Семпервирин оптически неактивен, содержит один активный атом водорода, не содержит N-метильной группы. При нагревании семпервирина с Se при 295—300° он изомеризуется в иобириин



тогда как при кипячении с Ni-Ренея в ксилоле он переходит в тетрабирин

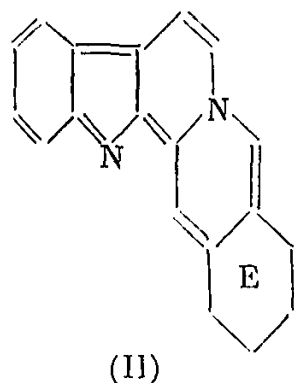


На основании структурной связи семпервирина и иохимбина Прелог [1] предложил для семпервирина следующую формулу:



ранее предложенную для иобирина.

Однако синтетически полученное пентациклическое соединение (I) оказалось не идентичным с природным семпервирином. Позже для семпервирина была предложена формула (II) [2]



отличающаяся от первой тем, что в ней оба атома азота третичные и кольцо E гидрировано. Новая формула лучше согласуется с образованием тетрабирина при действии Ni-Ренея на семперверин и с получением N-метилнобирина, полученного при нагревании хлорметилата семпервирина с Se. Строение семпервирина подтверждено синтезом его хлорметилата [3].

Л и т е р а т у р а

- 1 V. P r e l o g. Nature, 23, 141 (1949).
- 2 R. W o o d w a r d, B. W i t k o p. J. Am. Chem. Soc., 71, 379 (1949).
- 3 G. S w a n. J. Chem. Soc., 1720 (1949).

11. КОРИНАНТЕИН $C_{22}H_{26}O_3N_2$ И КОРИНАНТЕИДИН $C_{22}H_{28}O_3N_2$

К о р и н а н т е и н выделен Каррером и Саломоном в виде аморфного основания из маточников после получения иохимбина. Раймон-Аме установил, что коринантеин идентичен с аморфным алкалоидом, выделенным из *Pseudocinchona africana* Chev. Этот аморфный алкалоид удалось очистить и получить из него кристаллический коринантеин.

Из *P. africana* Chev. был также выделен коринантеидин [4].

Физические свойства [2]

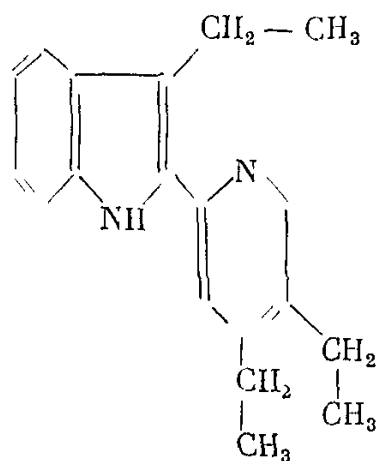
К о р и н а н т е и н — существует в двух диморфных формах, переходящих одна в другую. Одна форма, перекристаллизованная из абсолютного спирта, плавится при $170-171^\circ$, другая — при 117° , $[\alpha]_D = -28,1^\circ$ (CH_3OH). Из этих двух различных модификации более устойчива форма с более высокой температурой плавления. Коринантеин кристаллизуется также из разбавленного спирта с двумя молекулами H_2O (гидратная форма), темп. пл. 71° . Дает кристаллический, растворимый в хлороформе хлоргидрат, темп. пл. 205° , $[\alpha]_D = +12,15^\circ$ (H_2O).

К о р и н а н т е и д и н — кристаллизуется из ацетона, темп. пл. 117° , $[\alpha]_D = -142^\circ$.

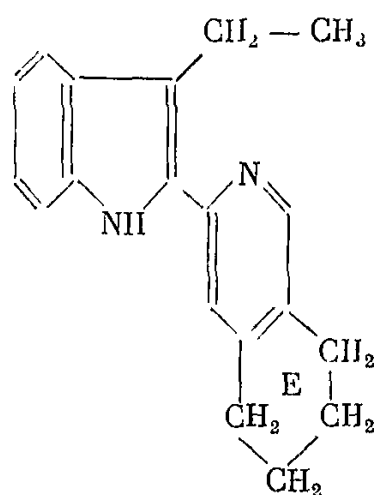
Химические свойства и строение [1,2,3]

Коринантеин содержит две метоксильные группы и при омылении щелочью дает коринантеиновую кислоту $C_{21}H_{24}O_3N_2$, содержащую одну метоксильную группу.

При дегидрировании коринантеина при помощи Se получено хорошо кристаллизующееся основание $C_{19}H_{22}N_2$ — коринантирин, оказавшееся идентичным с альстирином, строение которого выражено следующей формулой [1]:



коринантирин (альстирин)



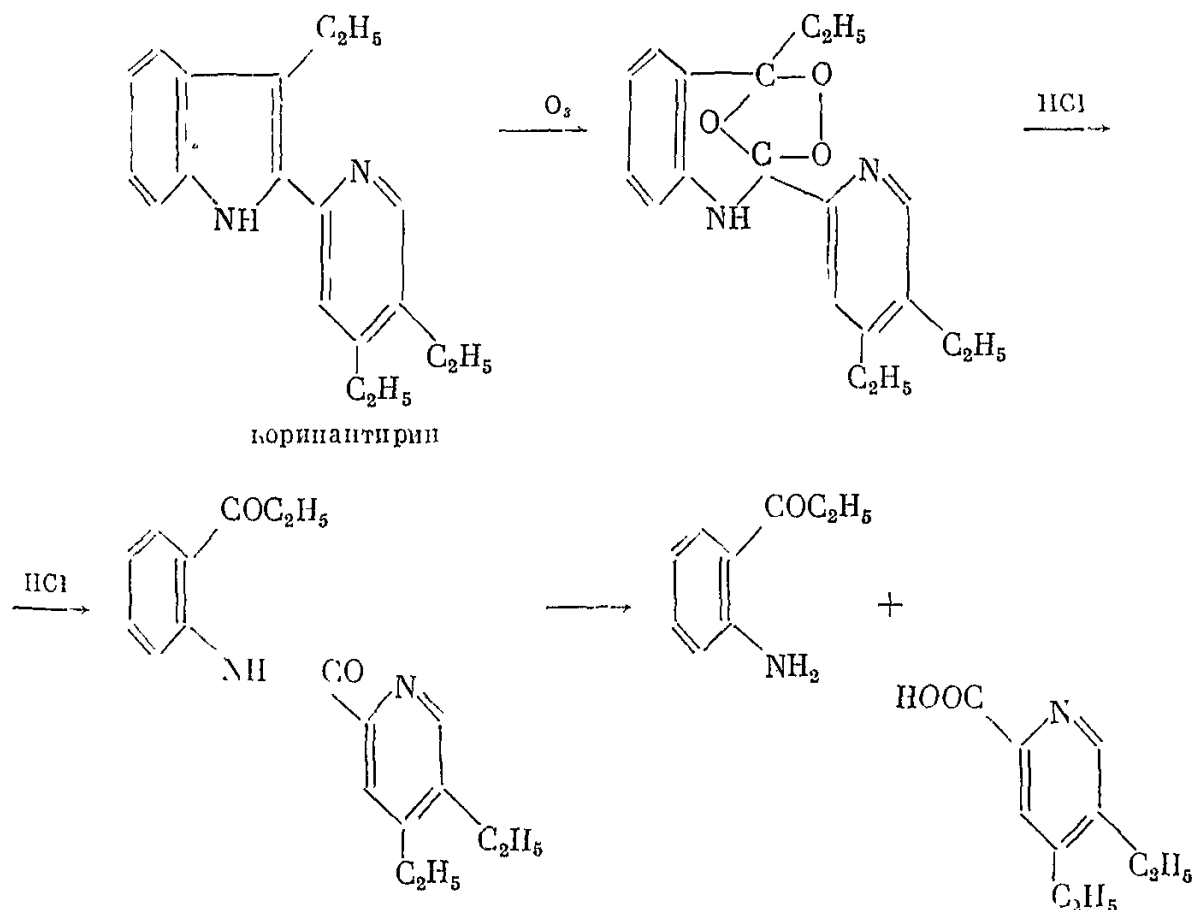
тетрабириин

Коринантирин содержит на два атома водорода больше, чем продукт дегидрирования иохимбина селеном, тетрабириин $C_{19}H_{20}N_2$, с которым

коринантирин имеет близкое сходство. Особенно близки их спектры поглощения. Имеется аналогия и в их химическом поведении.

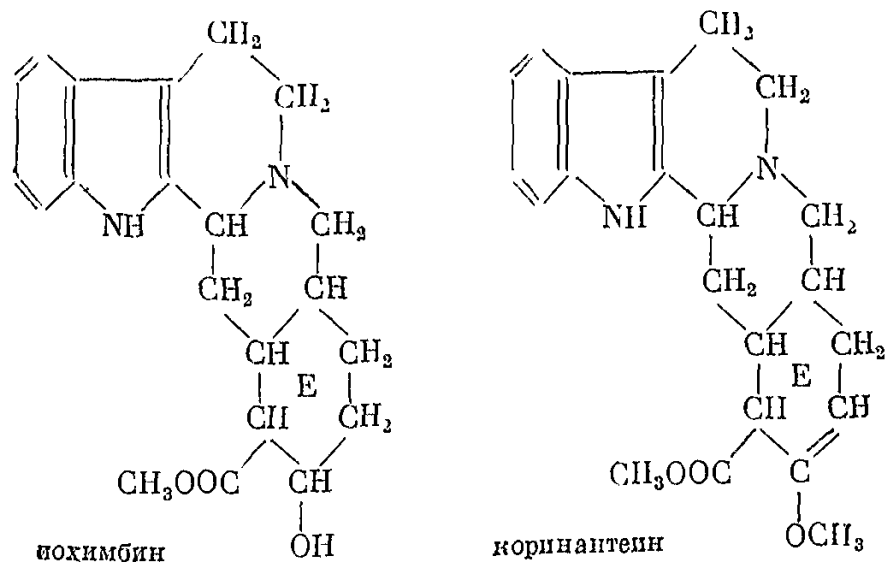
При действии на коринантирин озона получается кристаллический озонид $C_{19}H_{22}O_3N_2$, переходящий при действии кислот в кетон $C_{19}H_{22}O_2N_2$, отличающийся от кетона тетрабирин тем, что содержит на два атома водорода больше. Этот кетон переходит также в о-аминопропиофенон и 3-4-диэтилпиридин-6-карбоновую кислоту. Декарбоксилированием кислоты с медным порошком получено вещество, идентичное с синтетически полученным 3,4-диэтилпиридином.

Распад коринантирина, таким образом, происходит по следующей схеме:



Отсюда следует, что коринантирин отличается от тетрабирин тем, что в первом кольцо E вскрыто с образованием двух этильных групп.

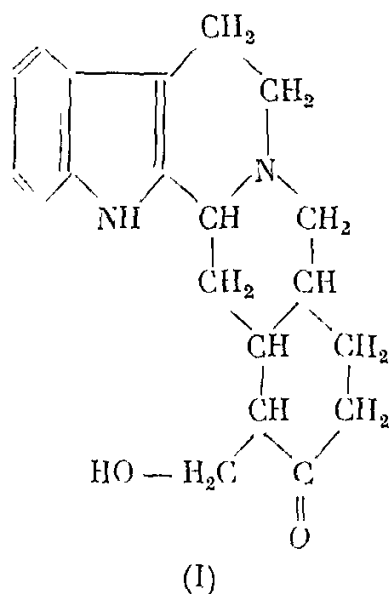
Для коринантеина была дана возможная структурная формула, близкая к формуле похимбина [3]



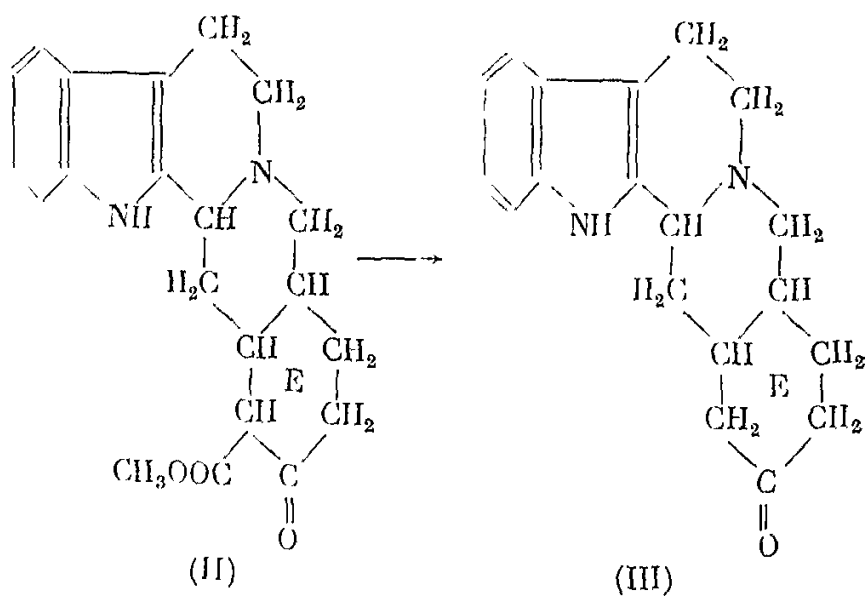
Различие их заключается, вероятно, в кольце E, которое в коринантеине при дегидрировании Se раскрывается с образованием двух этильных групп, в наличии в коринантеине двойной связи и метоксильной группы вместо гидроксильной группы в иохимбине.

Дальнейшее изучение строения коринантеина было направлено на выяснение положения и характера функциональных групп и двойной связи.

При действии LiAlH_4 на коринантеин происходит не только восстановление группы $-\text{OSOCN}_3$, но одновременно и омыление метоксильной группы. В результате этой реакции восстановления получается кетоспирт, названный деметилкетокоринантеиновым спиртом (I). Образование кетона указывает на то, что метоксильная группа в коринантеине имеет характер энанола метилового эфира



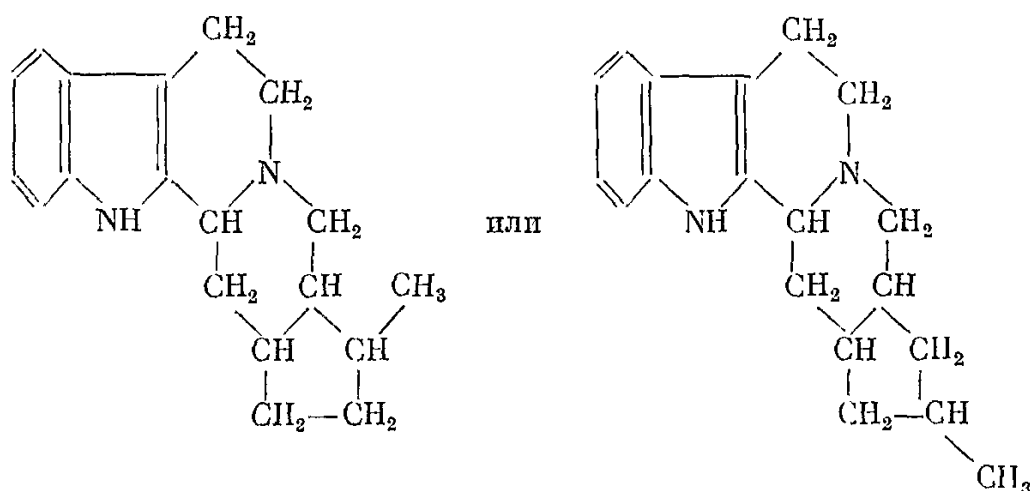
При действии эфирного раствора, содержащего HCl , на ацетоновый раствор коринантеина вместе с хлоргидратом коринантеина получено новое соединение, в котором образовалась кето-группа; последняя могла образоваться омылением энольной группы коринантеина. Это соединение названо деметилкоринантеином (II); его можно рассматривать как эфир β -кетокислоты, легко декарбоксилирующей с образованием декарбоксикоринантона (III) того же состава, что и иохимбон



Однако последние экспериментальные данные показали, что ранее предложенная формула для коринантеина оказалась не вполне удовлетворительной.

При окислении коринантеина хромовой кислотой Каррер [5] установил в нем наличие С-метильной группы, которая может находиться в кольце Е, так как при дегидрировании Се, как мы уже указывали, коринантеин превращается в коринантирин или альстирин. Таким образом, кольцо Е не должно быть шестичленным, а может быть пятичленным.

На основании этих данных для скелета коринантеина была предложена одна из следующих двух формул:



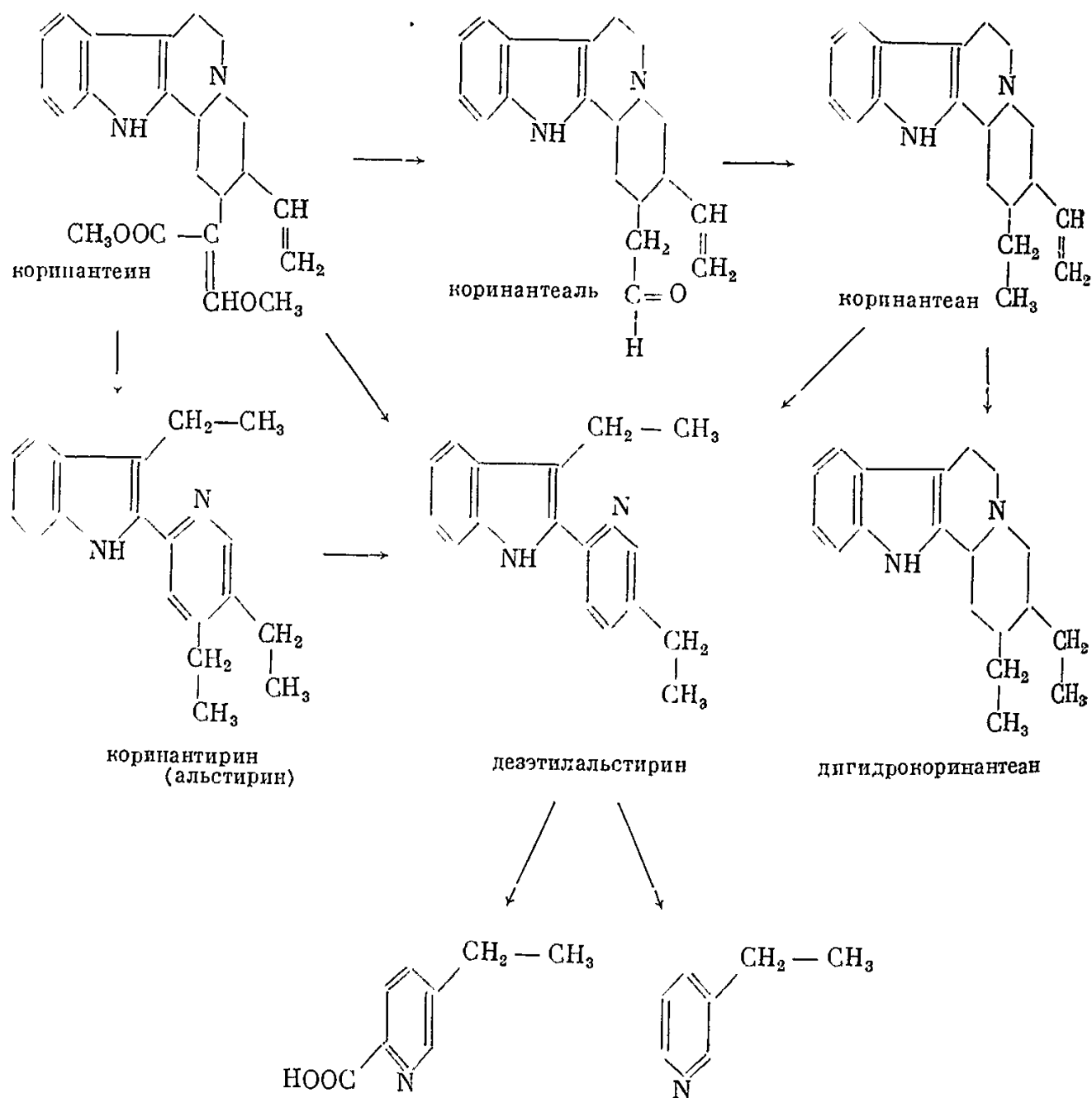
В 1951 году Жано и Гутарель [6] обратили особое внимание на присутствие в коринантеине группы $\text{>C}=\text{CH}_2$, наличие которой было доказано образованием формальдегида при окислении коринантеина озоном.

При нагревании коринантеина с разбавленными кислотами происходит гидролиз и декарбоксилирование с образованием соединения состава $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ON}_2$, содержащего альдегидную группу, не содержащего метоксильной группы и названного коринантеаль. При восстановлении по Кижнеру коринантеаль переходит в коринантеан $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2$, содержащий С-метильную группу. Таким образом, наличие альдегидной группы в коринантеале было доказано восстановлением ее в метильную группу. При окислении коринантеана по методу Куна—Рота выделяется CH_3COOH , что указывает на наличие в нем С-метильной группы, тогда как коринантеаль и коринантеин при окислении в тех же условиях не образуют CH_3COOH (в противовес данным Каррера, который обнаружил присутствие С-метильной группы в коринантеине).

Коринантеан при каталитическом гидрировании поглощает одну молекулу водорода с образованием дигидрокоринантеана $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{N}_2$. Определение С-метильной группы по методу Куна—Рота в дигидрокоринантеане указывает на наличие в нем двух С-метильных групп, что подтверждает присутствие винильной группировки $-\text{CH}=\text{CH}_2$ в коринантеане. β -Положение ее по отношению к атому азота с большой вероятностью устанавливается следующими данными. При дегидрировании коринантеана образуется, наряду с альстирином, дезэтилальстирин, строение которого было доказано получением при его распада 3-этилпиридин-6-карбоновой кислоты и 3-этилпиридина.

Таким образом, коринантеин и коринантеан содержат в своей молекуле вторую двойную связь, которая раньше не была обнаружена. Поэтому коринантеин должен иметь *четыре* цикла, а не *пять*, как предполагалось.

лось ранее. Для него была предложена новая формула, хорошо объясняющая реакции превращения коринантеина,



Л и т е р а т у р а

1. P. Karrer, P. Enslin. *Helv. Chim. Acta*, **32**, 1390 (1949); **33**, 100, (1950).
2. M. M. Janot, R. Goutarel, P. Karrer, P. Enslin. *Helv. Chim. Acta*, **33**, 101 (1950).
3. A. Chatterjee, P. Karrer. *Helv. Chim. Acta*, **33**, 802 (1950).
4. M. M. Janot, R. Goutarel, *C. r.*, **220**, 617 (1945) **231**, 152 (1950).
5. P. Karrer, R. Schwyzer, A. Flam. *Helv. Chim. Acta*, **34**, 63 (1951).
6. M. M. Janot, R. Goutarel, V. Prelog. *Helv. Chim. Acta*, **34**, 1207 (1951).

12. КАЛИКАПТИН $C_{22}H_{26}N_4$

Из семян североамериканских растений *Calycanthus glaucus* Willd. [1, 2] и *C. floridus* L. [3] были выделены алкалоиды к а л и к а н т и н и изокаликантин.

В 1929 г. каликантин был найден Манске [4] в *Meratia praecox* Rehd. и Wils., в 1939 г. в семенах *C. occidentalis* Hook and Arn. [1, 2]. Из *Calycanthus glaucus* Барджер и сотрудники выделили еще один алкалоид к а л и к а н т и д и н.

Физические свойства

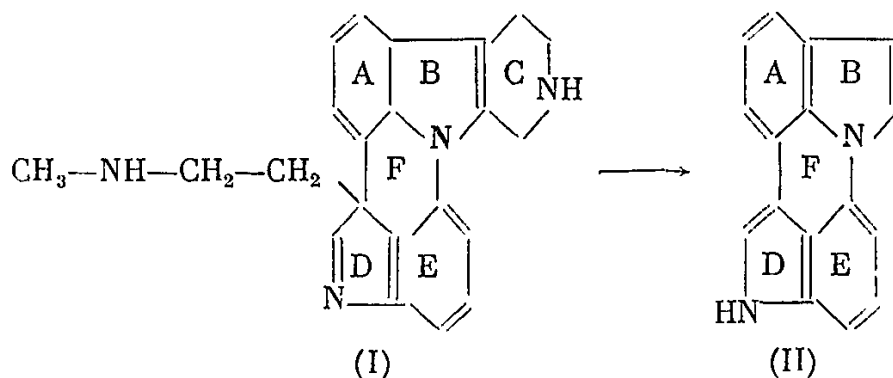
Каликантин кристаллизуется с молекулой H_2O в ромбических пирамидах, темп. пл. 245° (безводн.). Трудно растворим в спирте и эфире. Дает хорошо кристаллизующиеся соли. Отличается необычно высоким удельным вращением; $[\alpha]_D = +684,3^\circ$ ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

Химические свойства и строение [3]

Из четырех атомов азота каликантина два атома имеют третичный, два других вторичный характер. Каликантин содержит N-метильную группу, дает дибензоильное производное $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2(\text{COC}_6\text{H}_5)_2$, при окислении которого получено нейтральное вещество $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ON}_2$, идентичное с N-бензоил-N-метилтриптамином.

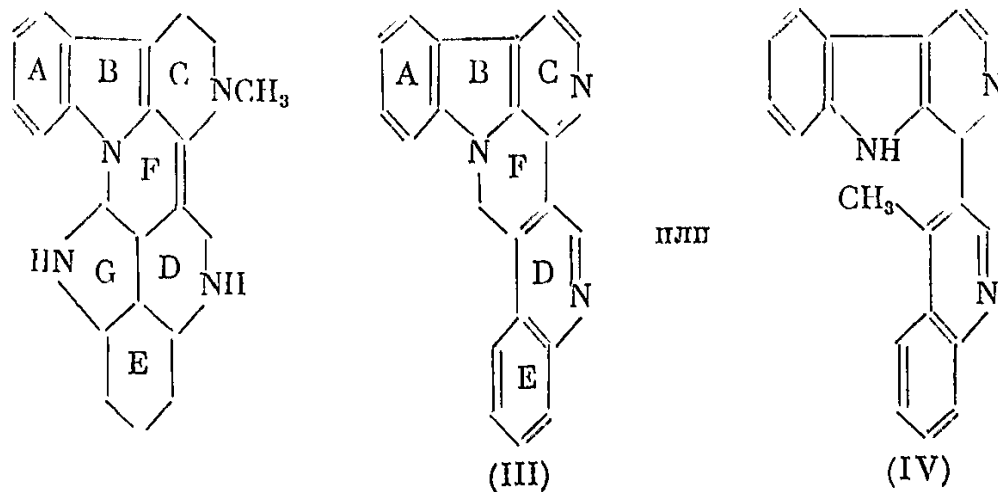
При нагревании каликантина с натронной известью до 300° главными продуктами этой пирогенетической реакции являются N-метилтриптамин, 3-карболин (норгарман), каликанин, темп. пл. 310° , и соединение $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_2$, темп. пл. 183° (возможно, метил-3-карболин).

На основании указанных данных Барджер [5] предложил для каликантина и его продукта распада каликанина следующие формулы:



Из формулы (I) следует, что каликантин содержит два осколка триптамина; один, образовавшийся из метилтриптамина, а другой — из метил-3-карболина.

Другие исследователи [6] считали, что N-метилтриптамин и 3-карболин образовались из одной половины молекулы, другую же половину рассматривали как 4-метилхиполин (который был получен при дегидрировании каликантина Se) и предложили для каликантина и его продукта распада каликанина $\text{C}_{21}\text{H}_{15(13)}\text{N}_3$ формулы (III) или (IV)



каликантин

каликанин

Формула (IV) отпадает, так как каликантин не был идентичен с синтетически полученным 2-(3-лепидил)-3-карболином.

Вопрос о строении каликантина остается невыясненным.

Изокаликантин $C_{22}H_{26}N_4$ описан как изомер каликантина. Кристаллизуется в толстых призмах, темп. пл. $235-236^\circ$ (сухой). Очень трудно растворим в воде, довольно трудно в эфире, легко в спирте, пиридине и ацетоне. По данным Манске и Мариона [6], изокаликантин представляет собой низкоплавящийся каликантин.

Каликантидин $C_{13}H_{16}N_2$ [7] плавится при 142° , $[\alpha]_D = -285^\circ$ (CH₃OH). Дает кристаллические соли. Содержит N-метильную группу и активный атом водорода. По своему составу и свойствам напоминает N-метилтетрагидрогарман, но не идентичен с ним.

Л и т е р а т у р а

1. H. W. Wiley. J. Am. Chem. Soc., 11, 557 (1890).
2. H. Gordin. J. Am. Chem. Soc., 27, 144, 1418 (1905); 31, 1305 (1909); 33, 1626 (1911).
3. E. Späth, W. Stroh. Ber., 58, 2131 (1925).
4. R. Manske. J. Am. Chem. Soc., 51, 1836 (1929).
5. G. Barger и сопр. J. Chem. Soc., 510 (1939).
6. R. Manske, L. Marion. Canad. J. Res., B 17, 293 (1939).
7. G. Barger и сопр. Rec. trav. Chem., 57, 548 (1938).

13. ГЕЛЬЗЕМИН $C_{20}H_{22}O_2N_2$

Гельземин был выделен Уормлеем в 1870 г. из корней североамериканского растения, известного под названием желтого жасмина.

Физические свойства

Гельземин кристаллизуется из ацетона с одной молекулой растворителя в бесцветных иглах, темп. пл. 178° , $[\alpha]_D = +15,9^\circ$ (CHCl₃). Легко растворим в спирте, бензоле и эфире. Дает кристаллические соли: хлоридрат, темп. пл. 333° (с разлож.), бромгидрат темп. пл. 325° (с разлож.).

Химические свойства и строение

Гельземин — однокислотное основание. Содержит один основной третичный атом азота; с CH₃I дает иодметилат, не изменяющийся при действии щелочи; другой индифферентный атом азота и атом кислорода находятся в нем в виде лактамной группы. Второй атом кислорода находится в нем, по всей вероятности, в виде эфирной группы в кольце, так как гидроксильных, карбонильных, метоксильных и этоксильных групп в молекуле гельземина не обнаружено. Из аналитически определяемых групп найдены N-метильная группа и активный атом водорода (получено ацетильное производное).

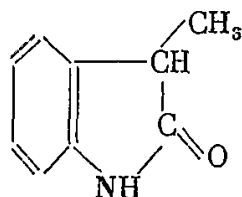
Продукты восстановления гельземина. При каталитическом гидрировании с Pd- или Pt-катализатором в спиртовом растворе гельземин легко поглощает молекулу водорода и переходит в дигидрогельземин.

При гидрировании гельземина в присутствии PtO₂ в уксусной кислоте было получено гексагидропроизводное [1], тогда как другими авторами [2] при гидрировании в тех же условиях было получено октагидропроизводное $C_{20}H_{30}O_2N_2$, образовавшееся насыщением двойной связи и ароматического ядра; октагидрогельземин получен также гидрированием дигидрогельземина. При ацетилировании гельземина образуется O-ацетильное производное $C_{22}H_{24}O_3N_2$. Гельземин присоединяет молекулу H₂O при нагре-

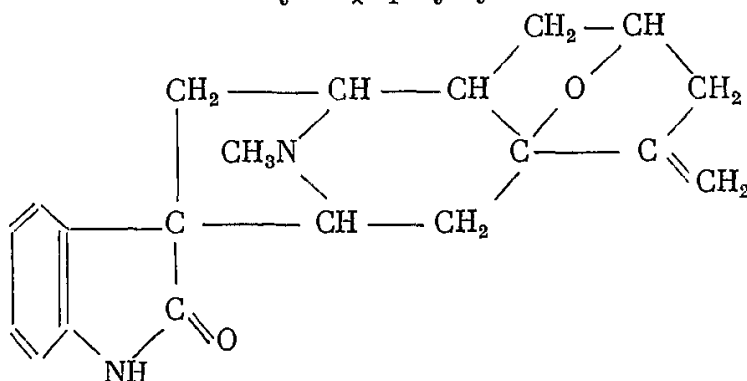
вании с HCl , превращаясь в апогельземин и изоапогельземин $\text{C}_{20}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$. При окислении гельземина озоном получен формальдегид, что указывает на присутствие в молекуле гельземина винильной группы.

При действии на гельземин Zn и HCl в присутствии PdCl_2 образуется изогельземин [3].

Некоторое представление о скелете гельземина дало изучение продуктов нагревания его с натронной известью или цинковой пылью [4, 5]. В первом случае образуется 3-этилиндол, во втором — 3-метилиндол. Спектр поглощения гельземина в ультрафиолете указывает на присутствие в его молекуле оксиндольной группировки. Присутствие такой группировки было подтверждено тем, что при нагревании хлоргидрата гельземина с цинковой пылью в более мягких условиях, наряду со скатолом, было получено нейтральное кристаллическое соединение, идентичное с 3-метил-оксиндолом



На основании указанных экспериментальных данных, а также биогенетических соображений Гибсон и Робинсон [6] предложили для гельземина следующую гипотетическую формулу:



Л и т е р а т у р а

1. W. Forsyth и др. J. Chem. Soc., 579 (1945).
2. R. Goutarel, M. Janot, V. Prelog и др. Helv. Chim. Acta, 34, 1139 (1951).
3. T. Q. Chou, T. Chu. J. Am. Chem. Soc., 62, 1955 (1940); 63, 827 (1941).
4. L. Marion. Canad. J. Res., B21, 247 (1943).
5. B. Witkop. J. Am. Chem. Soc., 70, 1424 (1948).
6. M. Gibson, R. Robinson. Chem. a. Ind., 93 (1951).

14. КРИПТОЛЕПИН $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{N}_2$

К р и п т о л е п и н выделен впервые в 1929 г. Кленкаром [1] из корней *Cryptolepis triangularis* N. E. Br. (сем. *Asclepiadaceae*). Этот алкалоид был найден также в *C. Sanguinolata* Schlechter в количестве 1,4% [2].

Физические свойства

Криптолепин кристаллизуется с растворителем из смеси этилового спирта и воды в иглах, темп. пл. 175—176°, темнофиолетового цвета, чем он отличается от всех ранее известных алкалоидов. Высушенное основание в виде красно-фиолетовых игл содержит 2,5 молекулы H_2O , плавится при 166—169°.

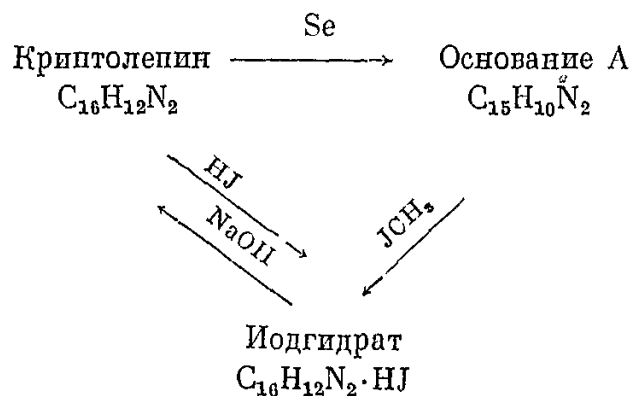
Криптолепин дает кристаллический желтый хлоргидрат, темп. пл. $263-265^\circ$, труднорастворимый в воде нитрат, темп. пл. $264-262^\circ$, пикрат, темп. пл. $284-286^\circ$.

Химические свойства и строение [2]

Вначале для криптолепина была предложена формула $C_{17}H_{16}ON_2$, затем, на основании анализа солей криптолепина, формула была заменена на $C_{16}H_{12}N_2$.

Криптолепин содержит $>NCH_3$ -группу. При гидрировании в уксуснокислой среде в присутствии PtO_2 поглощается две молекулы водорода с образованием кристаллического тетрагидропроизводного, тогда как хлоргидрат криптолепина в этих условиях присоединяет четыре молекулы водорода и дает октагидропроизводное. Оба основания окрашены в желтый цвет.

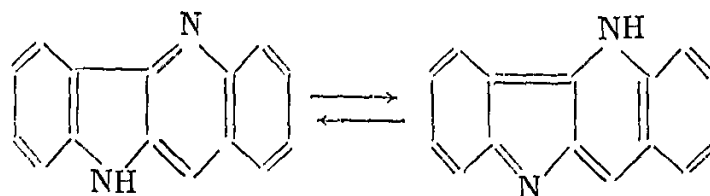
При нагревании криптолепина с Se получается бесцветное основание А, темп. пл. $249-251^\circ$, состава $C_{15}H_{10}N_2$, переходящее при гидрировании в уксуснокислой среде в присутствии PtO_2 в тетрагидропроизводное. Это основание А дает с JCH_3 вещество, идентичное с иодгидратом криптолепина. При действии щелочи на этот иодгидрат получается криптолепин



При действии JCH_3 на тетрагидропроизводное основания А образуется вещество, нитрат которого идентичен с нитратом тетрагидрокриптолепина. Это показывает, что при нагревании криптолепина с селеном отщепляется метильная группа.

Спектры поглощения тетрагидро- и октагидрокриптолепина показывают, что система двойных связей у обоих атомов азота не изменяется. Это можно объяснить, если для криптолепина принять четырехкольцевую систему, в которой два азотсодержащих кольца конденсированы и гидрируются только карбоциклические кольца.

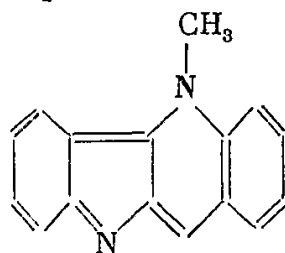
Устойчивость кольцевого скелета криптолепина (основание А), а также его интенсивное окрашивание указывают, что в нем имеется четыре липейно построенных кольца. Действительно, при непосредственном сравнении основания А с синтетически полученным хиндолином (индоло-3', 2': 2,3-хинолин) оба вещества оказались идентичными



хиндолин (основание А)

Таким образом, было установлено, что криптолепин является первым алкалоидом, производным хиндолина.

Строение криптолепина выражается следующей формулой:



Л и т е р а т у р а

1. Clinquart. Bull. Acad. Med. Belg., 9, 627 (1929).
2. E. Gellert, Raymond-Hamet, E. Schlittler. Helv. Chim. Acta. 34, 642 (1951).

15. ГРУППА ЭРИТРОИДИНА И ЭРИТРАЛИНА

(Алкалоиды видов *Erythrina*)

Из вида *Erythrina hypaphorus* Fassk. (сем. бобовых—*Leguminosae*) был выделен в 1890 г. только один алкалоид г и п а ф о р и н.

С 1935 г., когда было обнаружено курароподобное действие экстрактов семян разных видов *Erythrina*, особенно проявляется интерес к исследованию этих растений. В 1937 г. из *Erythrina americana* Mill. Фолкерсом и сотрудниками [1] был выделен алкалоид э р и т р о и д и н, найденный также в 1949 г. [2] в *E. Tholloniana*.

Из *Erythrina sandwicensis* и из семян *E. subumbrans* (Hassk.) Merr. вместе с гинафорином выделен э р и т р а м и н, а из семян *E. glauca* Willd еще 2 алкалоида: э р и т р а л и н и э р и т р а т и н. В 1947 г. из аргентинского вида *E. crista galli*, наряду с ранее описанными эритралином, эритратином и эритрамином, Делофей и сотрудники [3] выделили еще 4 алкалоида: э р и з о в и н, э р и з о п и н, э р и з о н и н и э р и з о д и н. Последний был найден также и в *E. abyssinica* [4]. Таким образом, в настоящее время из разных видов *Erythrina* выделены следующие алкалоиды.

- | | |
|---|---|
| 1. Г и п а ф о р и н $C_{14}H_{18}O_2N_2$. | 6. Э р и т р а т и н $C_{18}H_{21}O_4N$. |
| 2. α -Э р и т р о и д и н $C_{16}H_{19}O_3N$. | 7. Э р и з о д и н $C_{18}H_{21}O_3N$. |
| 3. β -Э р и т р о и д и н $C_{16}H_{19}O_3N$. | 8. Э р и з о н и н $C_{17}H_{19}O_3N$. |
| 4. Э р и т р а м и н $C_{18}H_{21}O_3N$. | 9. Э р и з о в и н $C_{18}H_{21}O_3N$. |
| 5. Э р и т р а л и н $C_{18}H_{19}O_3N$. | 10. Э р и з о п и н $C_{17}H_{19}O_3N$. |

Кроме того, известны два алкалоида, содержащие серу:

11. Э р и з о т и о п и н $C_{19}H_{21}O_7NS$.
12. Э р и з о т и о в и н $C_{20}H_{23}O_7NS$.

Физические свойства

Г и п а ф о р и н (см. стр. 563).

α -Э р и т р о и д и н — кристаллизуется из абсолютного спирта и плавится при 198° . Дает ряд кристаллических солей: хлоргидрат, темп. пл. $227-228^\circ$ (с разлож.), бромгидрат, темп. пл. 224° , подгидрат, темп. пл. $210-212^\circ$, перхлорат, темп. пл. $208-208,5^\circ$.

β -Э р и т р о и д и н — плавится при $98,5-99,5^\circ$, $[\alpha]_D = +88,8^\circ$ (H_2O). Дает кристаллические соли: хлоргидрат, темп. пл. $229,5-230^\circ$ (с разлож.), бромгидрат, темп. пл. 227° , подгидрат, темп. пл. 206° , перхлорат, темп. пл. $203-203,5^\circ$.

Э р и т р а м и н — плавится при $104-105^\circ$, $[\alpha]_D = +227,6^\circ$ (C_2H_5OH). Дает кристаллические соли: хлоргидрат, темп. пл. 250° , бромгидрат,

темп. пл. 228° , иодгидрат в виде оранжево-желтых игл, темп. пл. 249° (с разлож.).

Эритралин — плавится при $106-107^{\circ}$, $[\alpha]_D = +211,8^{\circ}$ (C_2H_5OH). Дает кристаллический бромгидрат и иодгидрат.

Эриратин — плавится при $170-175^{\circ}$, $[\alpha]_D = +144,9^{\circ}$ (C_2H_5OH). Иодгидрат плавится при $242-242,5^{\circ}$; бромгидрат имеет темп. пл. 241° .

Эризодин — плавится при $204-205^{\circ}$, $[\alpha]_D = +267^{\circ}$. Дает кристаллический хлоргидрат.

Эризонин — плавится при $236-237^{\circ}$, $[\alpha]_D = +285,9^{\circ}$. Дает хлоргидрат.

Эризовин — темп. пл. $179,5^{\circ}$, $[\alpha]_D = +232-234^{\circ}$. Дает кристаллический бромгидрат и иодгидрат.

Эризопин — темп. пл. $241-242^{\circ}$, $[\alpha]_D = +265,2^{\circ}$.

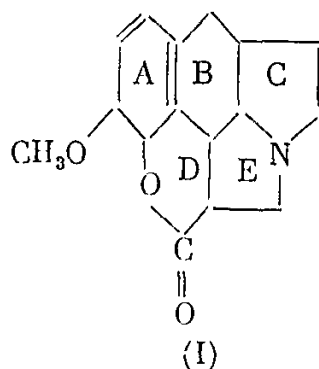
Эризотиопин — плавится при $168-169^{\circ}$, $[\alpha]_D = +194^{\circ}$.

Эризотиовин — темп. пл. 187° , $[\alpha]_D = +208^{\circ}$.

Химические свойства и строение [5, 6]

β -Эритроидин — содержит одну метоксильную группу; два остальных атома кислорода образуют лактонное кольцо, что подтверждается превращением β -эритроидина в соответствующую соль, переходящую с кислотами обратно в β -эритроидин. Атом азота третичный. Путем гофманского распада установлено, что он находится в узловой точке двух колец. β -Эритроидин содержит две двойные связи и переходит при гидрировании в дигидро- или тетрагидроэритроидин.

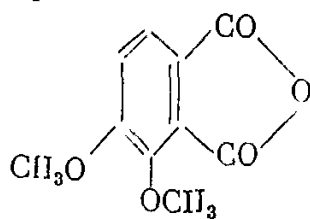
Наличие метоксильной и лактонной групп, третичного азота и двух двойных связей позволило предположить в эритроидине $C_{16}H_{19}O_3N$ наличие пентациклической системы и предложить для него следующее строение, выраженное формулой (I):



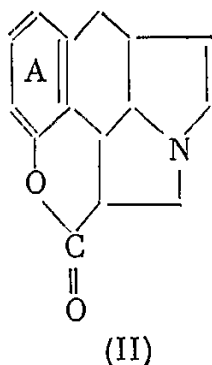
Эта формула была подтверждена изучением продуктов его распада.

При действии KOH на β -эритроидин образуется индол. Образование индола происходит из колец B и C, а не B и E, так как слабая связь $\text{N}-C$ в группе $\text{N}-C-C-C-$ привела бы к разрыву кольца E.

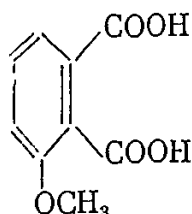
При деидрировании эритроидина в разбавленном водном растворе соляной кислоты с $PdCl_2$ получено вещество, которое было метилировано диметилсульфатом в щелочном растворе, затем окислено, причем образовался 3,4-диметоксифталевый ангидрид



При нагревании β -эритроидина с 35%-ной H_2SO_4 при 100° происходит отщепление метоксильной группы и полная ароматизация кольца А с образованием нового вещества состава $C_{15}H_{15}O_2N$ — деметокси- β -эритроидина (II)



Деметокси- β -эритроидин реагирует со щелочью с раскрытием лактонного кольца; при действии диметилсульфата образуется метоксильная группа у кислорода лактона. При последующем окислении $KMnO_4$ была получена 3-метоксифталевая кислота

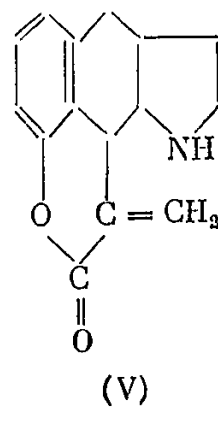
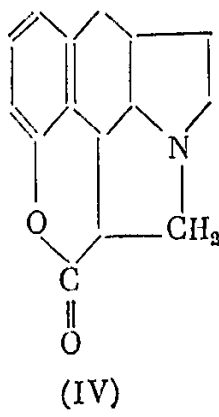
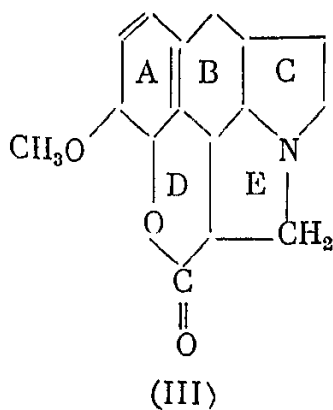


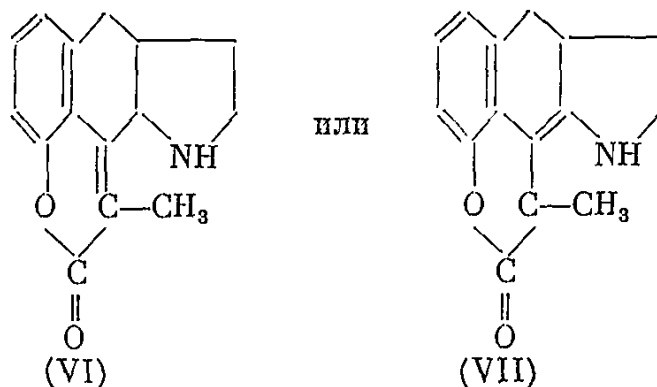
Все описанные данные показывают, что метоксильная группа в β -эритроидине занимает положение 4.

При нагревании эритроидина с концентрированным раствором HBr образуются два вещества состава $C_{15}H_{15}O_2N$, изомерные деметокси- β -эритроидину, названные апо- β -эритроидин, темп. пл. 144° , и изоапо-эритроидин, темп. пл. $154-155^\circ$. Апо- β -эритроидин отличается от деметокси- β -эритроидина тем, что содержит дополнительную двойную связь; при гидрировании дает октагидропроизводное. Образование муравьиной кислоты при окислении апоэритроидина перманганатом указывает на наличие винильной группы.

Изоапо- β -эритроидин, по свойствам резко отличающийся от двух других изомеров, при гидрировании переходит, однако, в октагидропроизводное, идентичное с полученным из апо- β -эритроидина.

Изоапо- β -эритроидин содержит С-метильную группу и при окислении $KMnO_4$ не дает муравьиной кислоты. Таким образом, различие между двумя изомерами заключается в положении двойной связи. Если принять для β -эритроидина строение, выраженное формулой (III), то для деметокси- β -эритроидина и апо- β -эритроидина соответственно вытекают формулы (IV) и (V), а для изоапо- β -эритроидина — формула (VI) или (VII)





Все эти формулы еще не вполне доказаны.

Строение эритрамина, эритралина и эритратина [4].

Э р и т р а м и н $C_{18}H_{21}O_3N$ содержит одну метоксильную и одну метилендиокси- группы, азот третичный, получен иодметилат.

При гидрировании в присутствии платинового катализатора в разбавленной HCl эритрамин поглощает одну молекулу водорода и образует дигидропроизводное, что указывает на присутствие в эритрамине одной двойной связи.

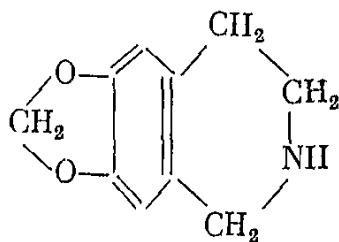
Э р и т р а л и н $C_{18}H_{19}O_3N$ содержит одну метоксильную и одну метилендиокси группу в ароматическом ядре, атом азота третичный; получен иодметилат. При гидрировании эритралина в спиртовом растворе с Pd, осажденном на $BaCO_3$, образуется дигидроэритралин, идентичный с эритрамином. При гидрировании с окисью платины эритралин поглощает $2H_2$ с образованием тетрагидропроизводного.

Э р и т р а т и н $C_{18}H_{21}O_4N$ содержит один атом кислорода в виде метоксильной группы, два атома в виде метилендиокси-группы, четвертый атом кислорода образует спиртовую гидроксильную группу, на что указывает получение О-ацетильного и О-бензоильного производных.

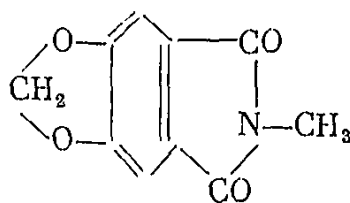
Гидрированием эритратина в очень разбавленной HBr в присутствии окиси платины образуется бромгидрат дигидроэритратина.

Все эти алкалоиды по своему строению связаны между собой и содержат метоксильную и метилендиокси- группы. Эритратин, кроме того, содержит спиртовую гидроксильную группу. Установлено также, что дигидроэритралин идентичен с эритрамином.

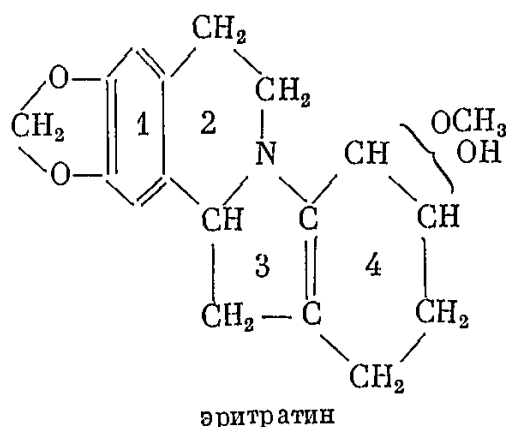
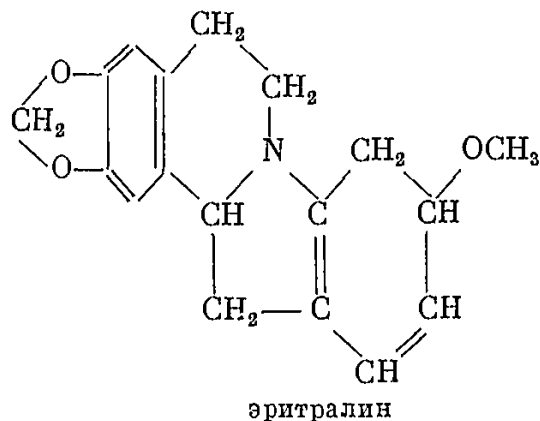
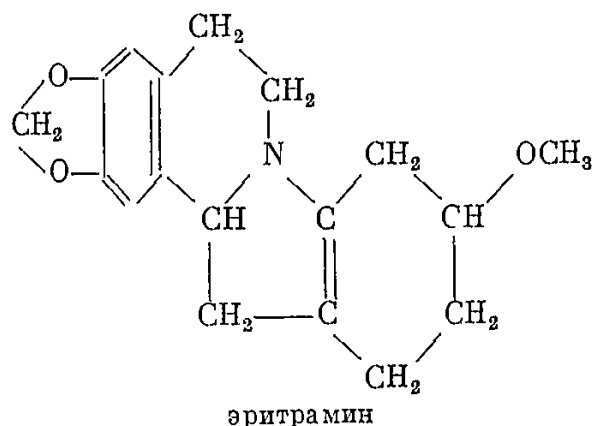
При сплавлении эритратина или эритрамина с KOH получается индол. Спектр поглощения этих алкалоидов напоминает спектр 6,7-метилендиокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина



При окислении иодметилата эритралина перманганатом в ацетоновом растворе образуется гидрастовая кислота (4,5-метилендиоксифталевая), выделенная в виде ее метилимида



Все указанные данные позволили Фолькерсу и сотрудникам [1] предложить для этих алкалоидов следующие формулы:

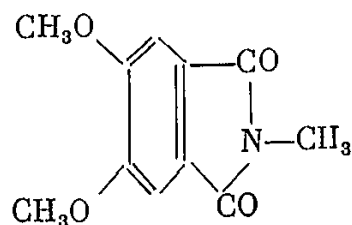


Положение двойных связей, метоксильных и гидроксильных групп строго не доказано. Возможно положение метоксильных групп и двойных связей в кольце 4.

Строение эризодина $C_{18}H_{21}O_3N$, эризовина $C_{18}H_{21}O_3N$ и эризопина $C_{17}H_{19}O_3N$ [4, 6]. Характерным свойством этих трех алкалоидов является их слабо основной характер. Так, например, эризодин кристаллизуется из этанола, содержащего избыток HCl . Эризодин и эризовин содержат две метоксильные и одну гидроксильную группы; эризопин — одну метоксильную группу и два фенольных гидроксильных в о-положении (дает зеленое окрашивание с $FeCl_3$, что характерно для о-фенолов).

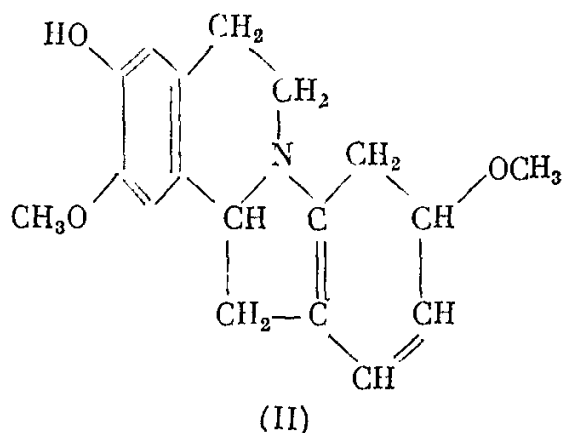
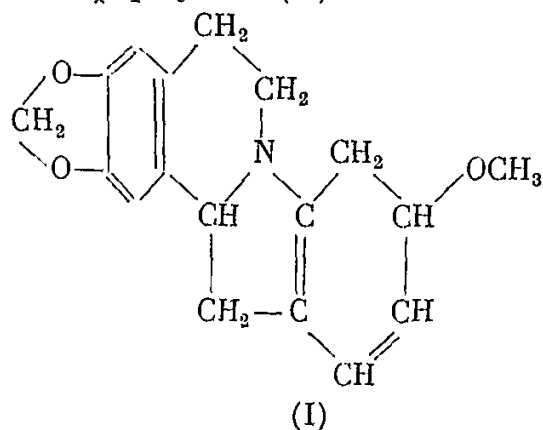
Эризодин, эризовин и эризопин имеют по две двойные связи и при гидрировании дают тетрагидропроизводные, не содержащие вторичного азота, что указывает на третичный характер азота и положение его в узловой точке двух колец. При сплавлении с KOH они дают индол. При действии на N-окиси этих алкалоидов диазотетраолом получается вещество, которое при восстановлении цинком и соляной кислотой дает одно и то же полностью метилированное кристаллическое основание, называемое «эризогрип», что указывает на их структурную близость.

При окислении эризотрина $KMnO_4$ была получена м-гемипиновая кислота, выделенная в виде метилимида



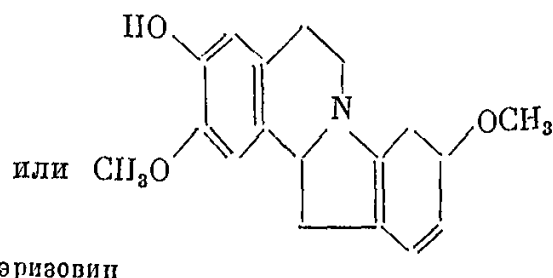
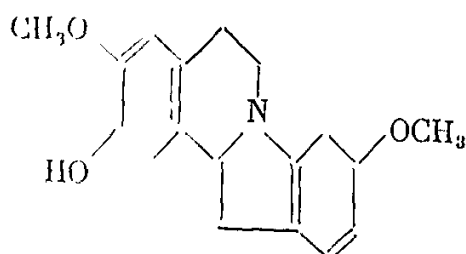
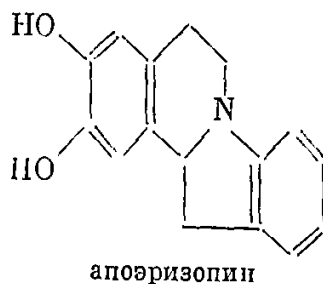
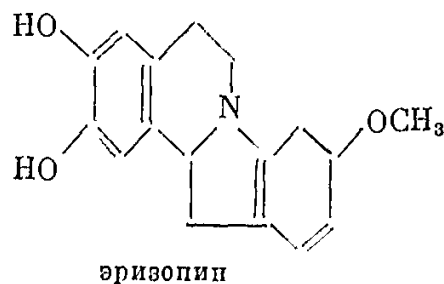
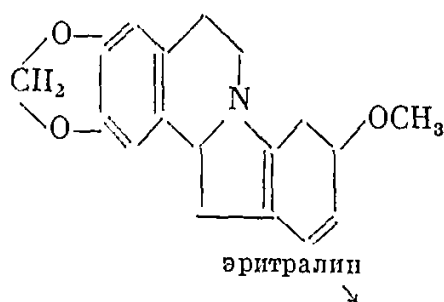
Получение м-гемипиновой кислоты служит доказательством того, что ароматическая часть молекулы этих алкалоидов построена одинаково и что они отличаются числом О-метильных групп и их положением.

Получение м-гемипиновой кислоты при окислении О-метилэризодина и гидрастовой кислоты из эритралина, а также образование индола при сплавлении с КОН показывают, что оба эти алкалоида имеют одну и ту же кольцевую систему и что различие их заключается в том, что вместо метилendioкси-группы эритралина в эризодине имеются метоксильная и гидроксильная группы. Для определения положения гидроксильной группы эризодин был подвергнут этилированию, а затем окислению. Полученный 4-этокси-5-метоксифталевый ангидрид, выделенный также при окислении 7-этокси-6-метокси-3,4-дигидроизохинолина, показывает, что свободная гидроксильная группа эризодина стоит в положении 4. Если для эритралина принять формулу (I), то строение эризодина выражается формулой (II)



Для установления строения эризовина и эризопина эти алкалоиды нагревались с HBr; при этом происходит отщепление метоксильной группы и ароматизация кольца, содержащего две двойные связи, с образованием кристаллического вещества $C_{16}H_{15}O_2N$, названного а п о э р и з о п и н о м. Установлено, что апоэризопин получается также из эритралина.

Так как для эритралина предложена структурная формула (I), то строение эризопина, апоэризопина и эризовина может быть выражено следующими формулами:



Эризотиопин $C_{19}H_{21}O_7NS$ представляет собой эфир эризопина и сульфоксусной кислоты.

Эризотиовин — эфир эризовина и сульфоксусной кислоты.

Л и т е р а т у р а

1. K. Folkers и сотр. J. Am. Chem. Soc., 59, 1580 (1937); 61, 1232, 3053 (1939); 62, 436, 1673 (1940); 66, 1083 (1944).
2. M. Lapière. Bull. Soc. Chim. biolog., 31, 578 (1949).
3. V. Deulofeu и сотр. J. Org. Chem. 12, 486 (1947).
4. V. Prelog и сотр. Helv. Chim. Acta, 32, 453 (1949).
5. G. Sauvage. Science, 109, 627 (1949).
6. F. Koniuszy, K. Folkers. J. Am. Chem. Soc., 71, 875 (1949); 72, 579 (1950); 73, 589, 333 (1951).

16. ЭЗЕРИН, ИЛИ ФИЗОСТИГМИН, $C_{15}H_{21}O_2N_3$

Эзерин был открыт в 1864 г. Иобстом и Гессе, которые выделили его из плодов ядовитого западноафриканского растения *Physostigma venenosum* Balf. (сем. бобовых—*Leguminosae*), носящих также название «эзере» или калабарских бобов (*Faba calabarica*).

Содержание алкалоидов невелико — около 0,1 %.

Наряду с эзерином в них находятся еще несколько очень мало изученных алкалоидов: N-окись эзерина, физовенин и эзерамин. Вещества, описанные под названием эзеридина, изофизостигмина и калабарина, при повторном изучении растения не были найдены, и их существование сомнительно. Свойства этих содержащихся в растении побочных алкалоидов см. в главе «Алкалоиды неустановленного строения сем. *Leguminosae*».

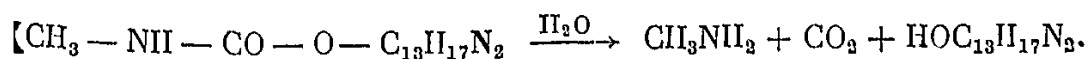
Физические свойства

Эзерин кристаллизуется в двух формах, темп. пл. 105—106° и 86—87°, $[\alpha]_D = -75,8^\circ$ ($CHCl_3$). Трудно растворим в воде, легко в спирте, эфире и хлороформе. Эзерин очень неустойчив, особенно в растворе. Под действием света и воздуха он быстро окрашивается в красный и синий цвет. Эзерин дает ряд хорошо кристаллизующихся солей: бромгидрат, темп. пл. 224—226°, хлороплатинат $C_{15}H_{21}O_2N_3 \cdot H_2PtCl_6$, темп. пл. 180°, хлораурат $C_{15}H_{21}O_2N_3 \cdot HAuCl_4$, темп. пл. 163—165°, пикрат, темп. пл. 114°. В медицине применяется салицилат, имеющий темп. пл. 186—187°.

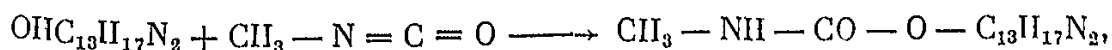
Химические свойства и строение

Эзерин — слабое монокислотное основание. Функции кислородных атомов, а также одного из атомов азота были выяснены путем гидролиза щелочами. При этом эзерин распадается на CO_2 , метиламин и фенольное вещество $C_{13}H_{18}ON_2$, названное эзеролином.

Этот распад есть не что иное, как разложение замещенного метилуретана, в котором эзеролин является спиртовым компонентом



Правильность этого воззрения была доказана тем, что при действии метилизоцианата на эзеролин был получен эзерин

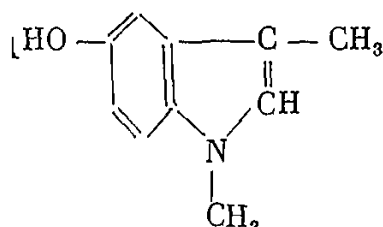


что является частичным его синтезом.

Таким образом, вопрос о строении эзерина сводится к выяснению строения эзеролина.

Иодметилат эзеролина претерпевает при нагревании в вакууме довольно глубокий распад с отщеплением диметиламина и двух углеродных атомов, причем образуется вещество фенольного характера, названное физостигмолем $C_{10}H_{11}ON$, или $C_{10}H_{10}(OH)N$.

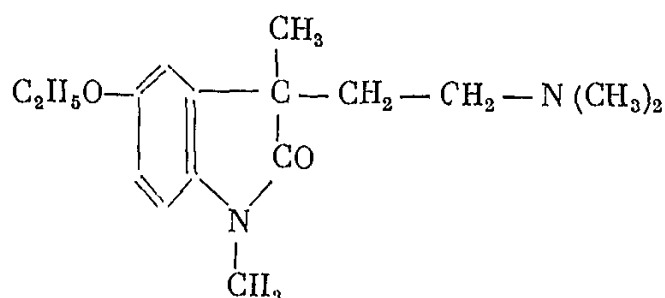
Путем метилирования или этилирования это неустойчивое вещество дает устойчивые эфиры. Строение физостигмола было доказано путем синтеза: он является 5-окси-1-3-диметилиндолом



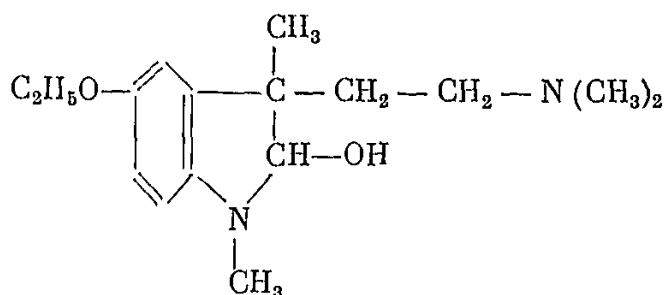
Дальнейшие работы по выяснению строения эзеролина велись главным образом с его этиловым эфиром, названным эзеретолом.

При гофманском распаде его иодметилата не получается, как обычно, дес-основание, содержащее на H_2O меньше, а образуется вещество, имеющее тот же состав, как и исходное аммонийное основание, и получившее название эзеретолметина. При слабом окислении он дает вещество, содержащее на два атома водорода меньше и названное дегидроэзеретолметином.

Строение последнего было доказано синтетическим путем: оно оказалось 5-этокси-1,3-диметил-3-(диметиламино)-этилиндолином¹

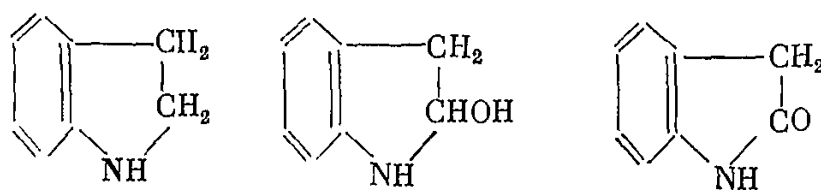


Эзеретолметин имеет, следовательно, строение соответствующего гидроксильного соединения

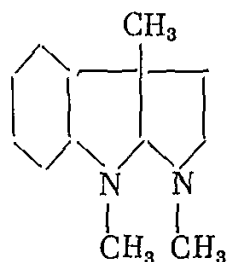


Так как это вещество образовалось путем гофманского распада из эзеретола, можно заключить, что в последнем имелось еще третье

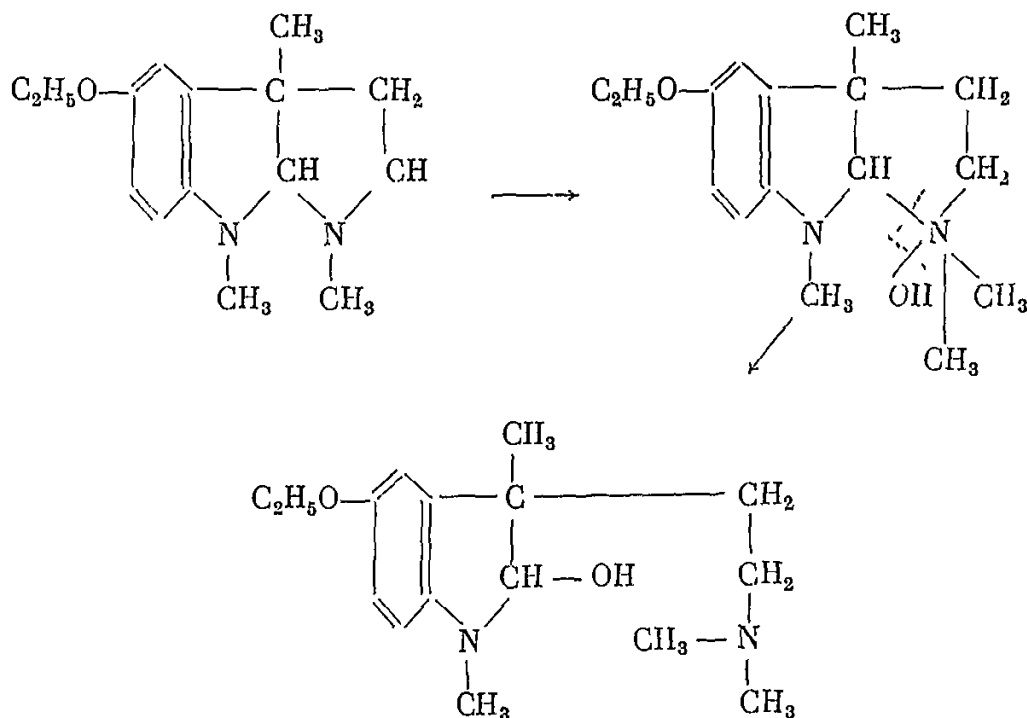
¹ Напомним, что индолипами называются дигидроиндолы, а индолинолами и индолинолами — их окси- и кетопроизводные



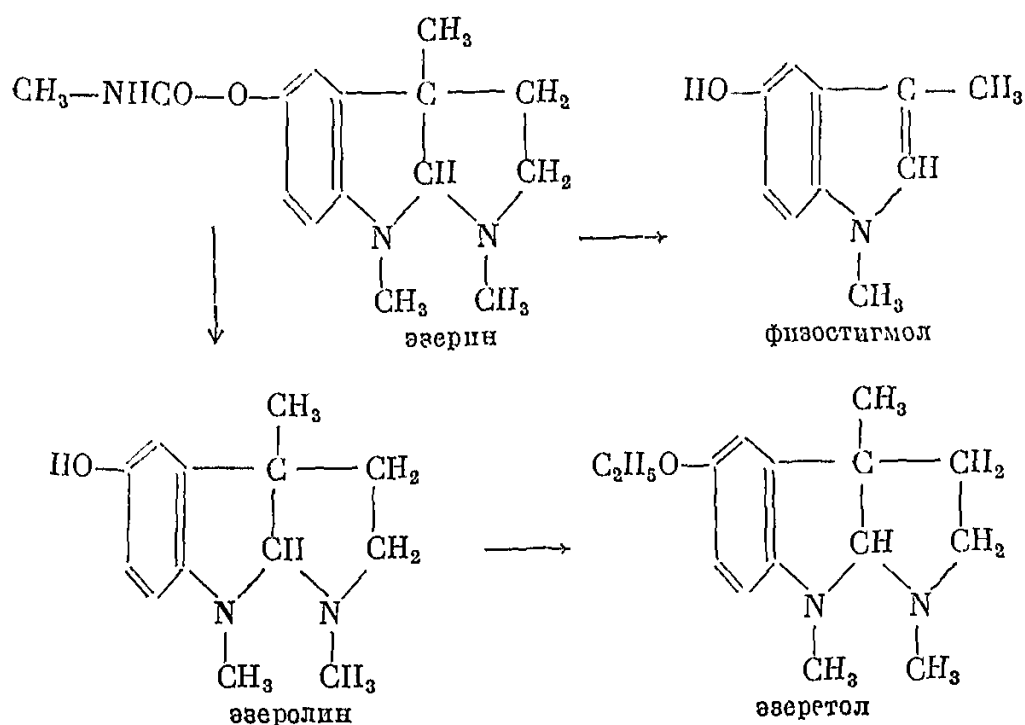
5-членное кольцо, присоединенное к индольной группе и имеющее метильную группу в их узловой точке



Таким образом, мы приходим к выводу, что эзеретол должен иметь следующее строение, хорошо объясняющее его переход в эзеретолметин¹:



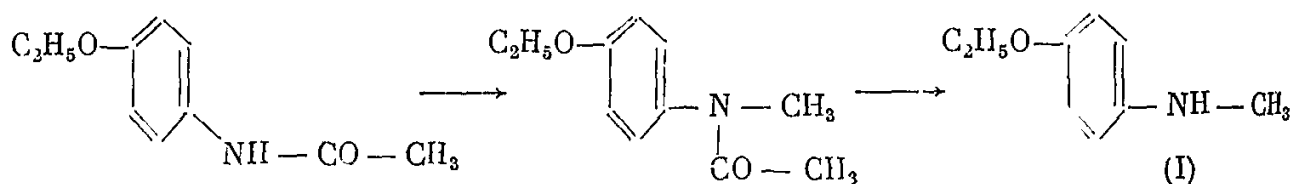
Из этой формулы эзеретола легко перейти к строению самого эзерина, который должен быть метилуретаном соответствующего фенола



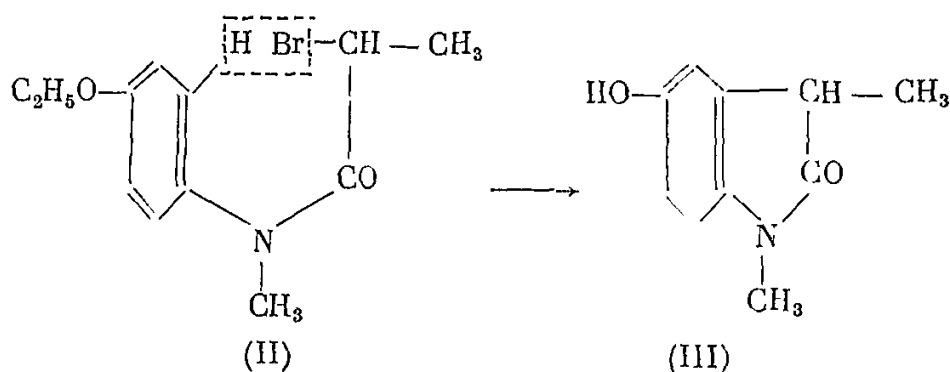
¹ Отметим, что это есть случай аномальной гофманской реакции, при которой не происходит обычного отщепления воды.

Синтез эзерина. После того как была установлена структура эзерина, был предпринят длинный ряд работ [1—3], направленных к синтезу этого алкалоида. Этот синтез был осуществлен Джулианом и Пиклом [2] в 1935 г.

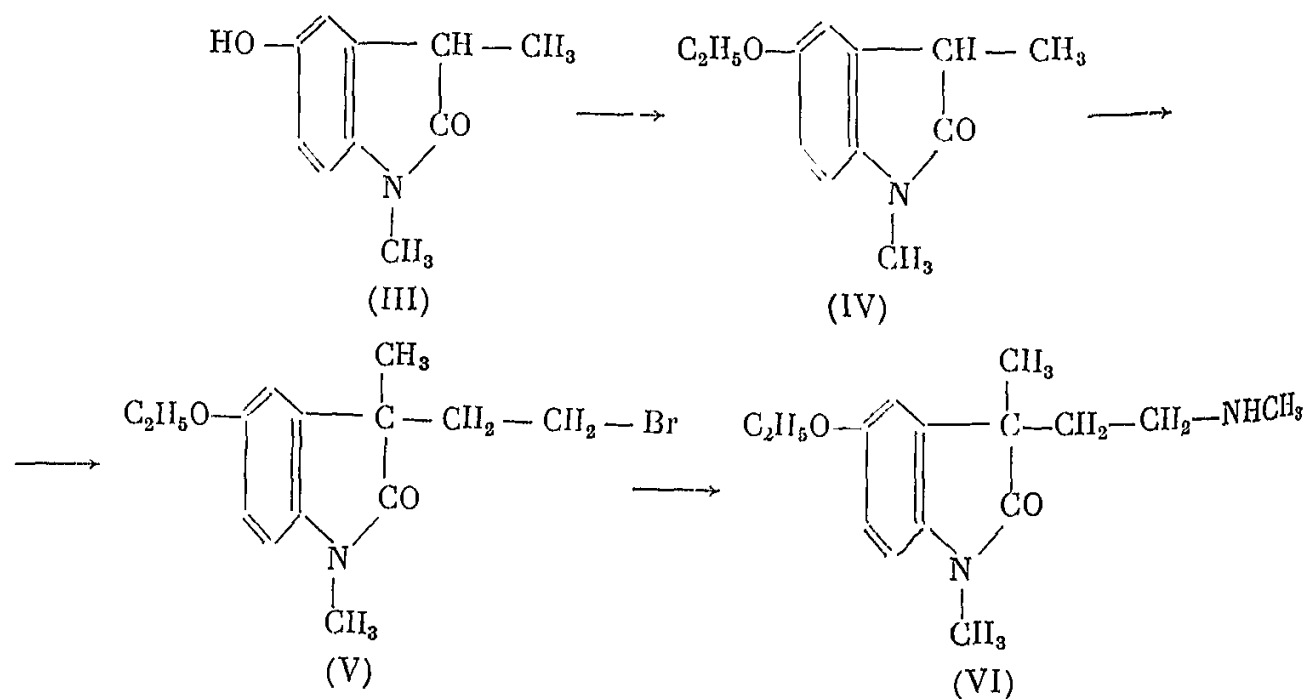
Исходным продуктом является N-ацетил-п-фенетидин (фенацетин), который сначала метилировался у азота, а затем омылялся



Полученный N-метил-п-фенетидин (I) подвергался действию α -бромпропионилбромида $\text{CH}_3-\text{CHBr}-\text{COBr}$, а образовавшееся при этом α -бромпропионильное производное (II) нагревалось с AlCl_3 . При этом происходило замыкание индольного кольца и омыление этоксильной группы с образованием окси-1, 3-диметилксиндола (III)

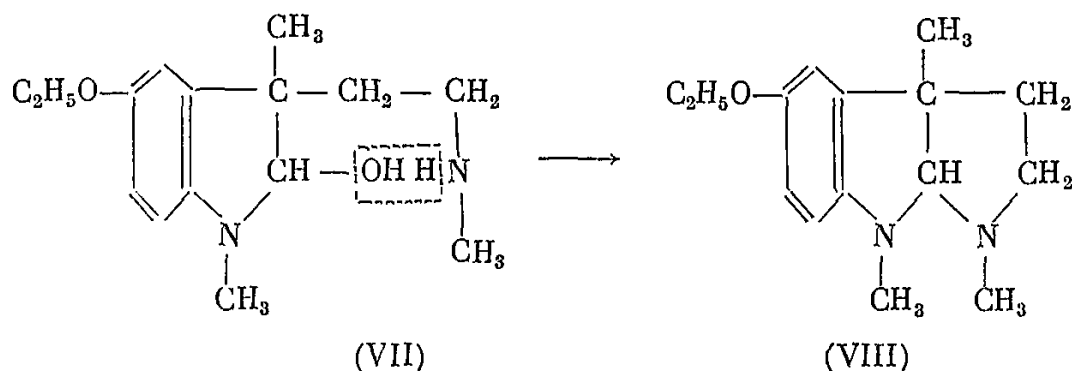


Гидроксильная группа этого вещества сначала этилировалась, а полученное вещество (IV) подвергалось действию бромистого этилена; бромированное основание (V) дало с монометиламином соответствующий вторичный амин (VI)

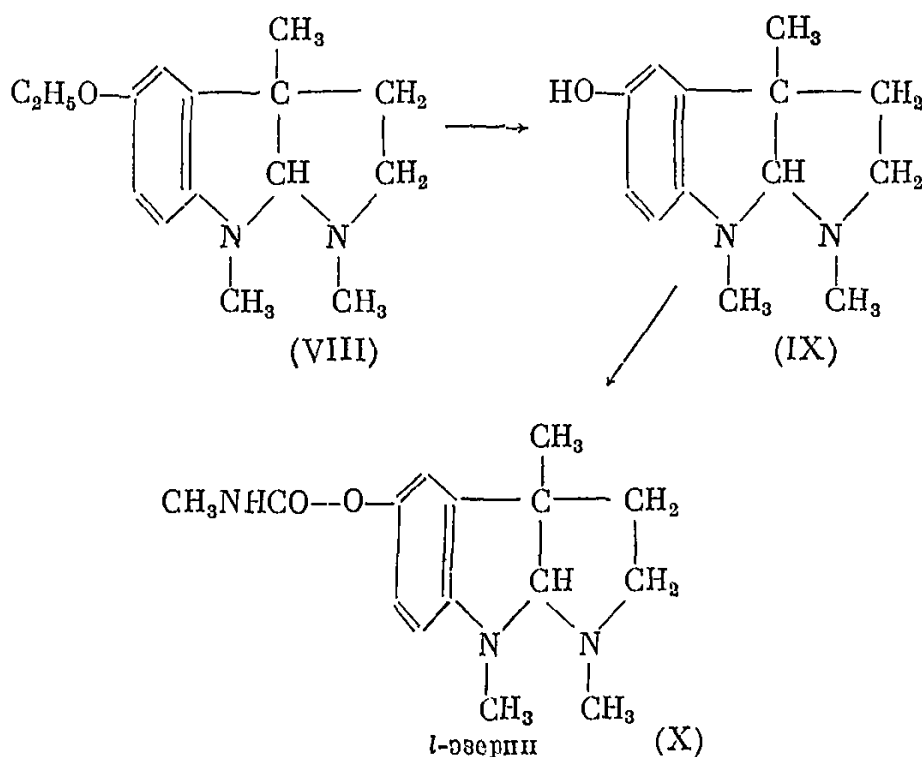


Этот амин (VI) подвергался (при помощи камфорсульфоновой и *d*-винной кислот) расщеплению на оптически активные формы. Левовращающее основание подвергалось затем восстановлению натрием и спиртом. При

этом кетогруппа CO переходит в первичную спиртовую группу $-\text{CH}(\text{OH})$, и одновременно происходит замыкание второго 5-членного кольца ($\text{VI} \rightarrow \text{VII} \rightarrow \text{VIII}$)



Образовавшееся вещество (VIII) оказалось идентичным с *l*-эзеретолом, полученным из природного эзерина. При омылении этоксильной группы (при помощи AlCl_3) был получен *l*-эзеролин (IX), который при действии метилизоцианата дал *l*-эзерин (X)



Л и т е р а т у р а

1. H. King, R. Robinson. J. Chem. Soc., 270, 1472, 1475 (1933) (C., 1933, I, 3571; C., 1934, I, 2288); J. Chem. Soc., 1416 (1934); 753, 1935 (C., 1935, II, 2522; 1936, I, 2106).
2. P. Julian. J. Am. Chem. Soc., 56, 1797 (1934); 57, 539, 563, 755 (1935) (C., 1935, II, 2525, 2527, 2528).
3. H. Hoshino. Proc. Imp. Acad. Tokyo, 1099, 150 (1934) (C., 1935, II, 1890, 2523); II, 192, 416 (1936) (C., 1935, II, 3509; C., 1936, II, 306); Ann., 500, 42 (1933); 516, 76, 81; 520, 11 (C., 1935, II, 2523, 3509).

Фармакологические свойства и применение в медицине

Эзерин — сильно ядовитое вещество; он действует главным образом на центральную нервную систему и на гладкую и поперечно-полосатую мускулатуру. Центральная нервная система сначала возбуждается, а затем парализуется. Гладкая и поперечно-полосатая мускулатура тоже

сильно возбуждается. Кровяное давление сильно повышается. На зрачок эзерин действует сужающе (миозис), причем внутриглазное давление уменьшается. Эзерин употребляется при атонии кишечника (благодаря его сильному возбуждающему действию на последний). Главное же применение он имеет в глазной практике (как миотическое средство), особенно при глаукоме, выпадении радужной оболочки и т. п. Вследствие его сильной токсичности применение его довольно ограничено.

17. ЦИНХОНАМИН $C_{19}H_{24}ON_2$

Цинхонамин выделен Арно в 1881 г. из *Remijia Purdieana* (сем. мареновых — *Rubiaceae*).

Физические свойства

Цинхонамин кристаллизуется в иглах, темп. пл. 194° , $[\alpha]_D = +121,1^\circ$ (C_2H_5OH). Соли обладают свойством триболюминесценции (свечение при растирании). Цинхонамин образует характерный нитрат, темп. пл. 196° , нерастворимый в воде; он может служить реактивом на HNO_3 . Дает ряд кристаллических двойных солей хлоридов с Cd , Zn или Cu .

Химические свойства и строение

Цинхонамин дает характерные цветные реакции на присутствие индольного ядра [1] и типичную индольную спектрограмму. В инфракрасном спектре цинхонамина имеются характерные полосы поглощения для гидроксильной и винильной групп. При восстановлении в присутствии палладия на углекислом барии он переходит в дигидроцинхонамин, в инфракрасном спектре которого отсутствует линия, характерная для винильной группы. В молекуле цинхонамина содержится один атом основного азота, второй атом азота неосновной, что находится в согласии с предположением о наличии индольного кольца.

При ацетилировании цинхонамина получено диацетильное производное $C_{23}H_{28}O_3N_2$, кристаллическое вещество, являющееся нейтральным соединением. При гидролизе этого соединения кристаллический цинхонамин не был получен обратно. Повидимому, ацетилирование цинхонамина связано с глубоким изменением его молекулы. Ультрафиолетовый спектр поглощения показывает, что в молекуле ацетилцинхонамина появилась двойная связь в сопряженном положении к индольному кольцу. В соответствии с этим находятся данные гидрирования (с PdO в CH_3COOH); так, диацетильное производное цинхонамина, в противоположность самому цинхонамину, поглощает две молекулы водорода. Основание (выделенное из диацетильного производного) является изомером цинхонамина, названного аллоцинхонамином.

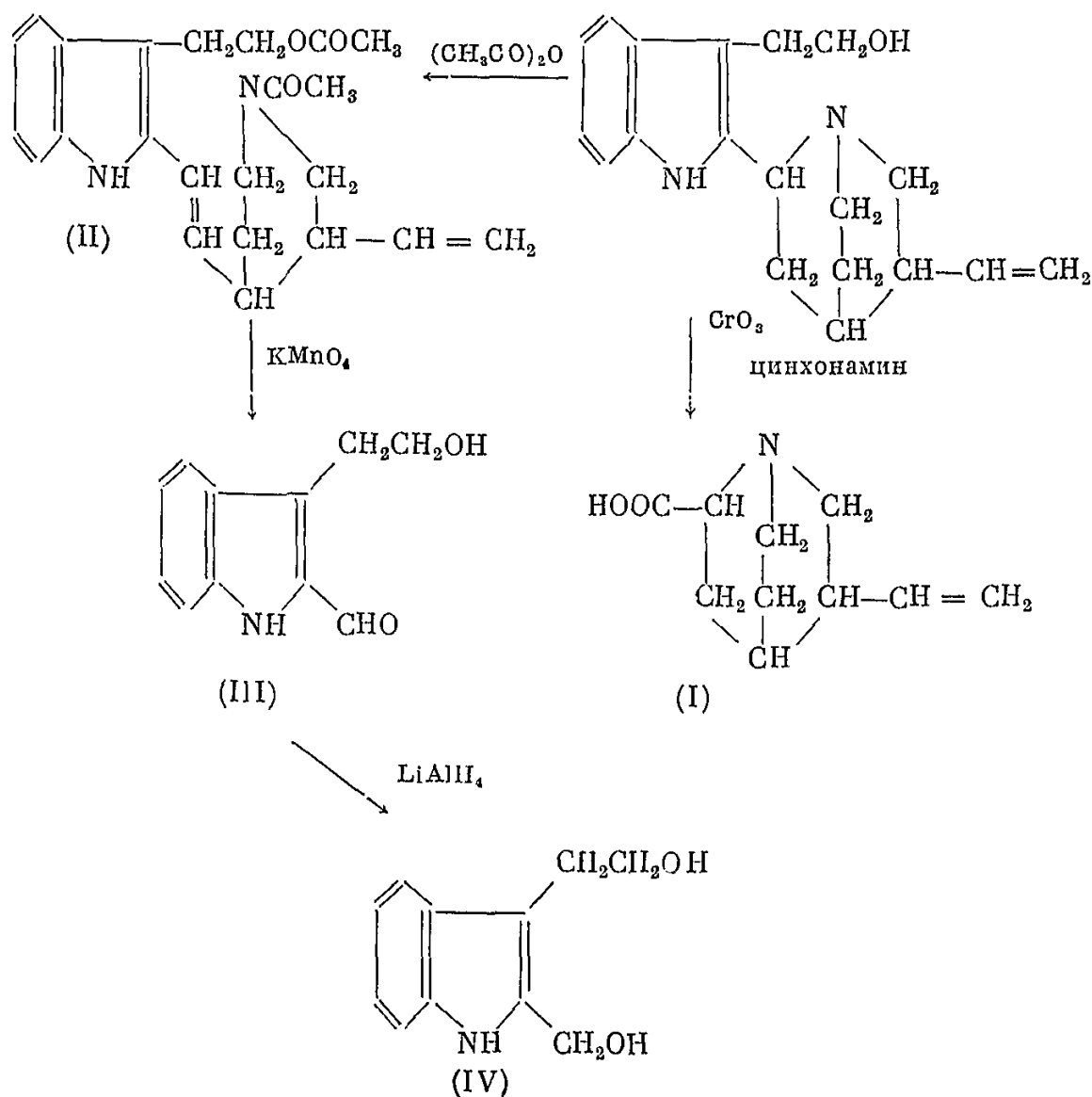
Окисление цинхонамина. Изучение продуктов окисления цинхонамина особенно способствовало выяснению его строения. При окислении окисью хрома была получена аминокислота $C_{10}H_{15}O_2N$, идентичная с 3-винилхинуклидин-8-карбоновой кислотой (I), полученной при окислении хинамина.

По аналогии с другими хинными алкалоидами предполагается, что остаток молекулы цинхонамина находится в α -положении к хинуклидиновой части молекулы.

Окончательное выяснение строения цинхонамина достигнуто было на основе изучения продуктов окислительного распада с $KMnO_4$ диацетилал-

лоцинхонамина (II). При этом в качестве главного продукта было получено вещество $C_{13}H_{13}O_3N$, выделенное в виде кристаллического 2,4-динитрофенилгидразона. Вещество это оказалось 2,4-динитрофенилгидразоном β -(2-ацетоксиэтил)-индол- α -альдегида (III). Ультрафиолетовый спектр поглощения гидразона показал, что карбонильная группа в нем находится в сопряженном положении к индольному кольцу. При восстановлении этого соединения $LiAlH_4$ получается α -оксиметил- β -(2-оксиэтил)-индол (IV), оказавшийся идентичным с синтетическим препаратом.

Исходя из этих данных, строение диацетилаллоцинхонамина соответствует формуле (II), а цинхопамин, повидимому, является 3'-винил-хинуклидил-(6')- β -(2-оксиэтил)-индолом [2].



18. ХИНАМИН $C_{19}H_{24}O_2N_2$

Хинамин найден Гессе в 1872 г. в коре *Cinchona Ledgeriana* Moens. и некоторых других видах *Cinchona*.

Физические свойства

Хинамин кристаллизуется из спирта в призмах, темп. пл. $185-186^\circ$, $[\alpha]_D = +104,5^\circ$ (C_2H_5OH). Дает трудно растворимый нитрат, темп. пл. $186-188^\circ$, $[\alpha]_D = +94,9^\circ$ (H_2O), который может служить для его очистки. Хлоргидрат хинамина $C_{19}H_{24}O_2N_2 \cdot HCl \cdot H_2O$ плавится при $166-167^\circ$; $[\alpha]_D = +102,8^\circ$ (H_2O). Пикрат кристаллизуется из воды в виде мелких игл, темп. пл. $175-176^\circ$.

Химические свойства и строение

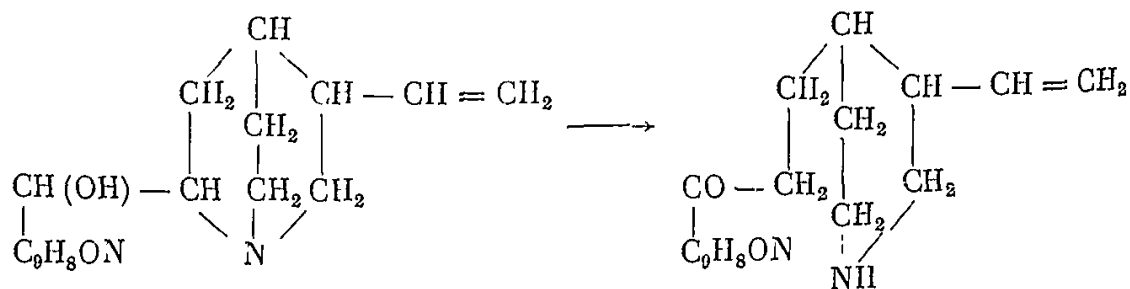
Хинамин содержит две гидроксильные группы; один из атомов азота вторичный, второй — третичный. Хинамин не содержит N-метильной группы. Дает аморфное нитрозосоединение; с ацетилхлоридом образует аморфный ацетилапохинамин, превращающийся при щелочном гидролизе в кристаллический апохинамин $C_{19}H_{22}ON_2$ — слабое основание, темп. пл. 115—117°. При действии горячей HCl или H_2SO_4 хинамин также отщепляет воду и дает апохинамин.

При гидрировании апохинамина в спирте с палладием на $BaSO_4$ быстро образуется дигидро- и очень медленно тетрагидропроизводное.

При длительном кипячении в разбавленной уксусной кислоте хинамин превращается в хинамицин. Хинамицин в основном сходен с хинотоксином. Подобно хинотоксину содержит карбонильную группу, дает 2,4-динитрофенилгидразон и оксим.

Окисление хинамина. Хинамин отличается от всех алкалоидов хинного дерева прежде всего тем, что при окислении его не образуется производных хинолина. При окислении хинамина хромовой кислотой получена винилхинуклидинкарбоновая кислота $C_{10}H_{15}O_2N$, темп. пл. 206—208°, $[\alpha]_D = +57,9^\circ (CHCl_3)$, выделенная в виде медной соли $(C_{10}H_{14}O_2N)_2 Cu \cdot H_2O$.

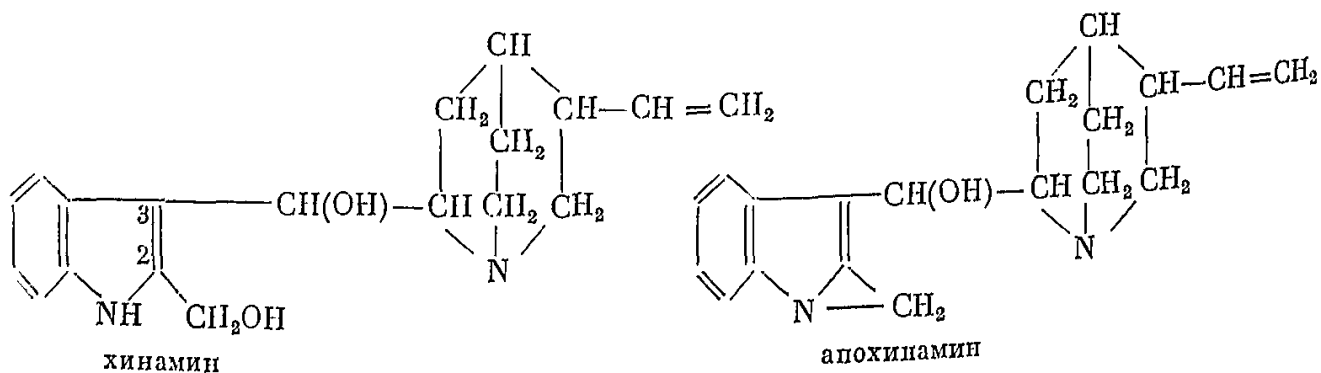
При декарбоксилировании этой кислоты получается основание $C_9H_{15}N$, являющееся 3-винил-хинуклидином, что было доказано получением из него при гидрировании 3-этилхинуклидина. Предполагается, что группа $-CHON$ в хинамине находится у C_8 -хинуклидинового ядра, как обычно в алкалоидах цинхона, и, следовательно, кислота, полученная при окислении, должна быть 3-винилхинуклидил-8-карбоновой кислотой. Формула хинамина и хинамицина, следовательно, может быть развернута следующим образом:



Отсюда следует, что хинамин является производным хинуклидина.

Хинамин и продукты его превращения дают положительные цветные реакции на присутствие индольного ядра.

На этом основании, а также и потому, что при перегонке хинамина с цинковой пылью образуется 2,3-диметилиндол, предположили, что остаток молекулы C_9H_8ON имеет строение индола [3]. Таким образом, строение хинамина и апохинамина выражается следующими формулами:



Положение винилхинуклидилкарбинольного остатка у С(3) в индольном кольце основано на предположении, что хинамин, как и большинство других индольных алкалоидов, является производным триптамина; связь группы —СНОН принята по аналогии с другими алкалоидами цинхона, а также и вследствие образования кетооснования хинамицина, соответствующего хиницину.

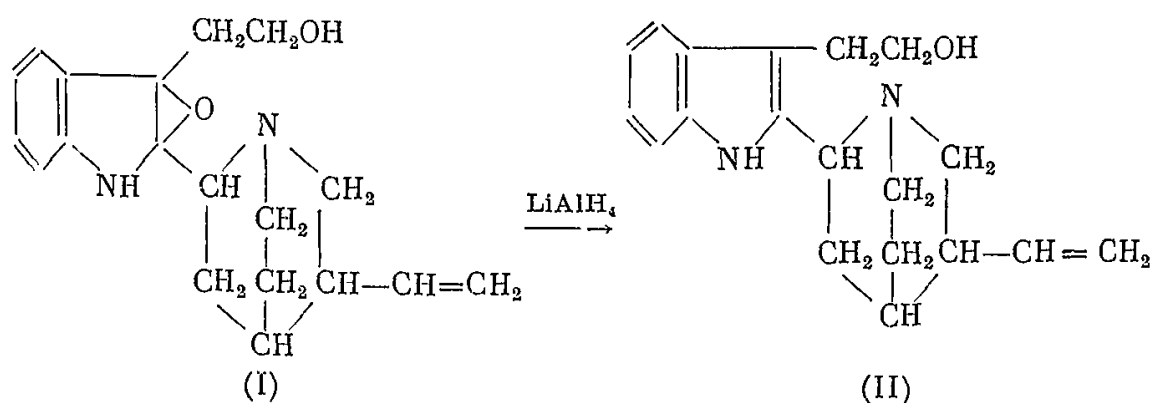
Положение первичной спиртовой группы у С(2) доказывается образованием формальдегида при нагревании хинамина выше его точки плавления.

В противоречии с предложенной формулой находится тот факт, что ультрафиолетовый спектр поглощения хинамина отличен от спектра поглощения индола, инфракрасный же спектр поглощения хинамина указывает на наличие карбонильной группы в молекуле.

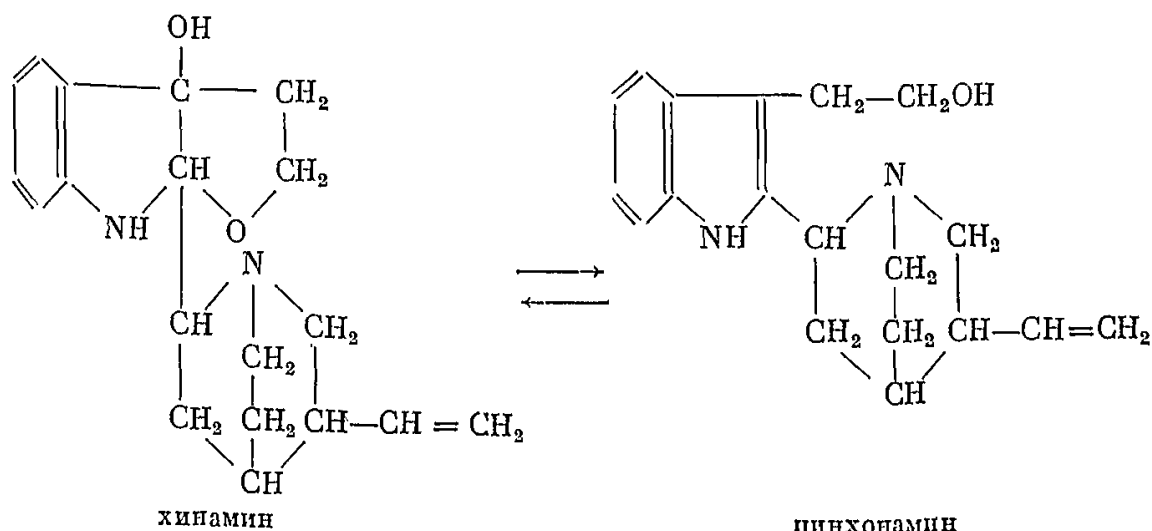
Кроме того, было найдено, что хинамин сочетается с диазобензолсульфаниловой кислотой в разбавленном кислом растворе, образуя соединение типа метилового оранжевого. Из этого следует, что молекула хинамина содержит восстановленное индольное ядро.

На основании этих данных можно было предположить, что хинамин может быть производным дигидроиндола или тетрагидрохинолина.

В последнее время [2] для хинамина предложена формула, основанная на реакции восстановления хинамина (I) в цинхонамин (II) LiAlH_4



В 1950 г. [4] было проведено обратное превращение цинхонамина в хинамин при действии разбавленной надуксусной кислоты. Однако все попытки превращения производных индола в 2,3-эпоксиды при окислении с надуксусной кислотой не были успешны; на этом основании для хинамина была предложена другая формула, содержащая третичную гидроксильную группу и оксидное кольцо. Удаление гидроксильной группы при действии LiAlH_4 сопровождается вскрытием оксидного кольца с потерей воды и получением цинхонамина



Л и т е р а т у р а

1. Raymond - Hamet. C. r., 212, 135 (1941).
2. R. Goutarel, V. Preloug. Helv. Chim. Acta, 33, 150 (1950).
3. K. Kirby. J. Chem. Soc., 528 (1945).
4. B. Witkop. J. Am. Chem. Soc., 72, 2311 (1950).

19. СТРИХНИН $C_{21}H_{22}O_2N_2$ И БРУЦИН $C_{23}H_{26}O_4N_2$

Многочисленные виды рода *Strychnos* (сем. логаниевых — *Loganiaceae*), встречающиеся на островах Зондского Архипелага и на Филиппинских островах¹, давно уже были известны своей ядовитостью и применялись местными жителями в качестве стрельных ядов.

Вскоре после открытия первого алкалоида — морфина — Пельтье и Кавенту исследовали так называемые рвотные орешки (семена *Strychnos nux vomica* L.) и в 1818 г. выделили из них два алкалоида, названные стрихнином $C_{21}H_{22}O_2N_2$ и бруцином $C_{23}H_{26}O_4N_2$.

В течение более 100 лет считалось, что эти растения содержат только эти 2 алкалоида, и лишь сравнительно недавно из фабричных маточников от производства стрихнина было выделено еще 4 новых основания, получивших название вомидина, псевдострихнина, α - и β -колубрина. Содержание стрихнина и бруцина в различных видах *Strychnos* колеблется в довольно широких пределах, тогда как о процентном содержании 4 новых алкалоидов пока ничего еще неизвестно. Так, например, семена *Strychnos nux vomica* L. (рвотные орешки или челибуха) содержат в сумме 2—3% алкалоидов, из которых несколько меньше половины приходится на долю стрихнина.

Семена *Strychnos Ignatii* Berg. (с Филиппинских островов) содержат тоже около 2—3% суммы алкалоидов, из которых около $\frac{2}{3}$ падает на стрихнин.

Семена *Strychnos Tieute* Lesch. (с острова Ява) содержат 1,2% стрихнина и следы бруцина.

Кора *Strychnos Ligustrina* Bl. содержит от 2,2 до 7,3% бруцина и совершенно не содержит стрихнина.

Семена *Strychnos Rheedii* (Индия) и *S. aculeata* Sol. (Западная Африка) тоже содержат один бруцин.

Физические свойства

Стрихнин — кристаллизуется из спирта в бесцветных четырехгранных призмах. Трудно растворим в воде и эфире, легче в бензоле, спирте; темп. пл. 286—288°, $[\alpha]_D = -104^\circ$ (в абс. спирте) и $[\alpha]_D = -139,3^\circ$ (в хлороформе). Стрихнин дает много хорошо кристаллизующихся солей. Поэтому он часто применяется в качестве оптически активного основания для расщепления рацемических кислот на оптически активные компоненты.

Бруцин — кристаллизуется из разбавленного спирта в моноклинических призмах, содержащих четыре молекулы H_2O . Трудно растворим в горячей воде (1 : 150), легко в спирте, хлороформе, почти нерастворим в эфире. Растворимость его вообще гораздо больше, чем стрихнина;

¹ Южноамериканские виды стрихносов (*S. toxifera* Somb., *S. Castelneai* Wedd.) не содержат ни стрихнина, ни бруцина. Содержащиеся в них алкалоиды (обладающие совершенно иными фармакологическими свойствами) входят в состав так называемого кураре, применяемого местными жителями в качестве стрельного яда.

темпл. пл. гидратной формы (с $4\text{H}_2\text{O}$) 105° , темпл. пл. безводного основания 178° , $[\alpha]_D = -119$ до -127° (в хлороформе). Бруцин также дает много хорошо кристаллизующихся солей. Особенно характерна красная окраска, которую бруцин дает с азотной кислотой; он может даже служить качественным реактивом на азотную кислоту.

Вомицин — выделен Гмелином в 1929 г. из маточников после выделения стрихнина; темпл. пл. 282° , $[\alpha]_D = +80,4^\circ$ ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$).

Псевдострихнин $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_3\text{N}_2$ — выделен Варнатом в 1931 г.; темпл. пл. $266-268^\circ$, $[\alpha]_D = -58,0^\circ$ ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) и $[\alpha]_D = -85,9^\circ$ (CHCl_3).

α -Колубрин $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$ — выделен, как и предыдущий алкалоид, тем же автором в 1931 г., темпл. пл. 184° , $[\alpha]_D = -76,5^\circ$ (в 80%-ном спирте); гидратная форма имеет $[\alpha]_D = -76,5^\circ$ ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$). Дает хлоргидрат $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2 \cdot \text{HCl} + 3\text{H}_2\text{O}$, $[\alpha]_D = -3,1^\circ$ (в 80%-ном $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) и сульфат $(\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2)_2\text{H}_2\text{SO}_4 + 10\text{H}_2\text{O}$; блестящие листочки.

β -Колубрин $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$ — выделен тем же автором в 1931 г.; темпл. пл. 222° , $[\alpha]_D = -107,7^\circ$ (в 80%-ном спирте). Хлоргидрат $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2 \cdot \text{HCl} \cdot \text{H}_2\text{O}$, $[\alpha]_D = -32,7^\circ$ (в воде); сульфат $(\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2)_2\text{H}_2\text{SO}_4 \cdot 9\text{H}_2\text{O}$; длинные иглы.

Химические свойства и строение

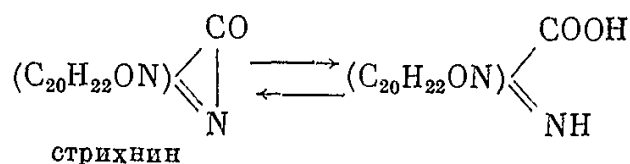
Сравнивая между собой формулы обоих алкалоидов стрихнина $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$ и бруцина $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2$, мы видим, что они отличаются друг от друга на $\text{C}_2\text{H}_4\text{O}_2$ или на $2\text{CH}_2\text{O}$, т. е. бруцин есть стрихнин, в котором два атома водорода замещены на две метоксильные группы. Близость свойств обоих оснований, которая, как увидим дальше, доходит до полного параллелизма всех их превращений, уже давно навела на мысль, что бруцин является стрихнином, в котором имеются две метоксильные группы. Это предположение в настоящее время строго доказано, так как при окислении обоих алкалоидов, проведенном в определенных условиях, удастся получить одну и ту же аминокислоту $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{N}_2$ (так называемая кислота Ганссена), которая не содержит метоксильных групп и при образовании которой подверглась разрушению как раз та часть молекулы, где эти группы находятся. Факт образования одной и той же кислоты из обоих алкалоидов доказывает, что они имеют общий скелет. Стрихнин и бруцин являются веществами ясно выраженного ароматического типа: они легко нитруются и сульфатируются; аминопериодаты, получаемые при восстановлении нитропроизводных, имеют характер ароматических аминов. При пиролизе (перегонка с цинковой пылью или с известью) был получен ряд гетероциклических оснований; особо важно было нахождение среди них карбазола.

Характер атомов азота в стрихнине. Стрихнин $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{N}_2$ и бруцин $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2$ — третичные основания, дающие соли с одной только молекулой кислоты, а также моноподметилаты; второй атом азота является, таким образом, лишенным основных свойств.

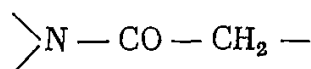
При нагревании со спиртовой щелочью стрихнин и бруцин присоединяют одну молекулу H_2O и дают так называемую стрихниновую и бруциновую кислоты, $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_2$ и $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_5\text{N}_2$.

Эти последние имеют слабокислые свойства и в то же время являются третично-вторичными основаниями, дающими нитрозамины. При действии кислот стрихниновая и бруциновая кислоты легко переходят обратно в стрихнин и бруцин. Все эти свойства указывают на то, что в обоих алкалоидах имеется лактамная группировка $=\text{N}-\text{CO}-$, легко размы-

кающаяся под действием щелочей и обратно замыкающаяся при действии кислот



Характер кислородных атомов. Один из кислородных атомов в стрихнине находится в виде карбонильной группы, связанной с азотом; этот кислород имеет индифферентный характер и в то же время нейтрализует связанный с ним атом азота. Стрихнин и бруцин обладают способностью конденсироваться с бензальдегидом, образуя бензилиденовые производные. Кроме того, они реагируют с HNO_2 , давая изонитрозопроизводные. Все эти свойства доказывают наличие реакционноспособной метиленовой группы, связанной с карбонильной группой. Мы имеем, таким образом, в молекуле стрихнина и бруцина группировку

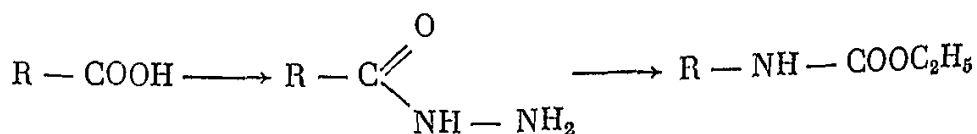


Второй кислородный атом этих алкалоидов тоже имеет индифферентный эфирный характер.

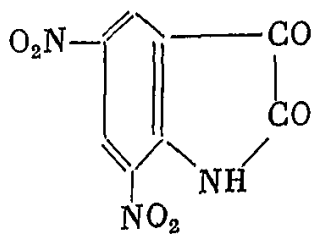
Ненасыщенный характер стрихнина и бруцина. Стрихнин и бруцин содержат одну двойную связь, которая довольно легко гидрируется каталитически с образованием дигидрострихнина и дигидробруцина $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$ и $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{O}_4\text{N}_2$. При более энергичном восстановлении были получены другие продукты восстановления, а именно: тетрагидрострихнин $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2$, стрихнидин $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{ON}_2$, в котором группа $-\text{CO}-\text{N}<$ восстановлена в $-\text{CH}_2-\text{N}<$, дезоксистрихнин $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{ON}_2$, стрихнолин $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2$ и, наконец, дигидрострихнолин $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_2$.

Продукты окисления стрихнина и бруцина. Окисление обоих алкалоидов изучалось самым детальным образом с применением разнообразных окислителей. Полное изложение полученных при этом сложнейших результатов не может быть дано в этой книге; ограничимся изложением наиболее важных результатов, имеющих решающее значение для выяснения структуры этих веществ.

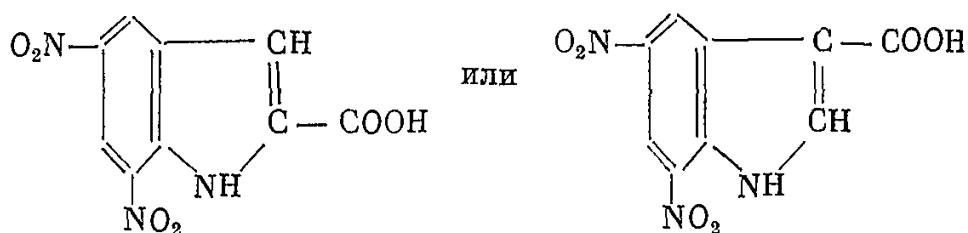
При глубоком окислении стрихнина азотной кислотой уже давно были выделены два вещества кислого характера, а именно: *динитрострихнол* и *динитрострихнолкарбоновая* кислота. Последняя при нагревании легко теряет CO_2 , переходя в динитрострихнол. Затем было выяснено, что эти вещества являются производными индола, тогда как раньше их долго считали за производные хинолина или изохинолина. Динитрострихнол оказался настоящей карбоновой кислотой, так как его удалось перевести через гидразид по методу Курциуса в соответствующий уретан



который при окислении дал известное вещество, а именно динитроизатин

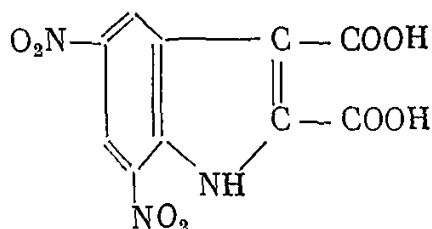


Отсюда ясно, что динитрострихнол является производным индола и должен иметь строение

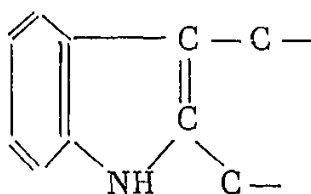


(по различным соображениям первая формула считается более вероятной).

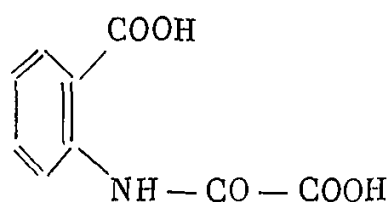
Динитрострихнолкарбоновая кислота является динитроиндолдикарбоновой кислотой и имеет, очевидно, строение



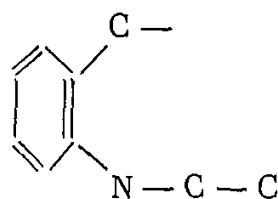
Установление строения этих веществ крайне важно, так как доказывает наличие в стрихнине индольной группировки, связанной с двумя углеродными атомами



К такому же выводу приводят и результаты глубокого окисления большим избытком перманганата (28 атомов O на молекулу), при котором была получена *оксалилантраниловая* кислота



что тоже доказывает наличие комплекса

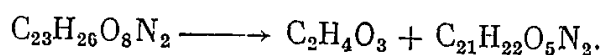
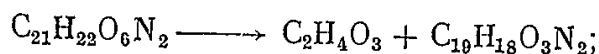


Интересные результаты были получены при умеренном окислении стрихнина и бруцина перманганатом в ацетоновом растворе. При этом получают кетокислоты, названные стрихниновой и бруциновой кислотами состава $C_{21}H_{20}O_6N_2$ и $C_{23}H_{24}O_8N_2$, в которых сохранились все 21 или 23 углеродных атома исходных оснований.

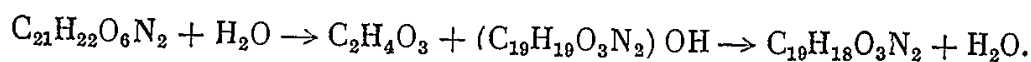
При восстановлении эти кислоты дают соответствующие спиртокислоты: *стрихниоловую* $C_{21}H_{22}O_6N_2$ и *бруциоловую* $C_{23}H_{26}O_8N_2$.

При действии щелочей эти кислоты претерпевают очень интересное превращение: происходит отщепление *гликолевой* кислоты $HOOC-CH_2-OH$

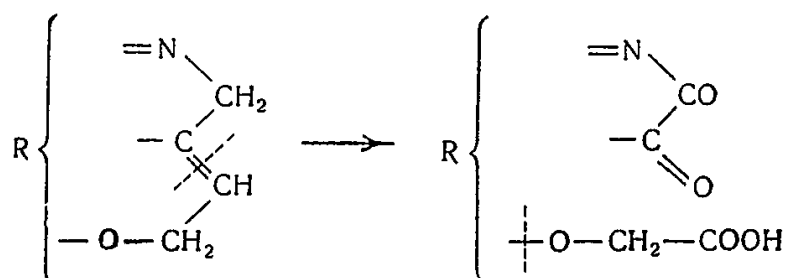
и образуются нейтральные вещества — *стрихнинолон* $C_{19}H_{18}O_3N_2$ и *бруцинолон* $C_{21}H_{22}O_5N_2$



Можно представить себе эту реакцию как гидролиз, сопровождающийся немедленным отщеплением воды от образовавшегося продукта

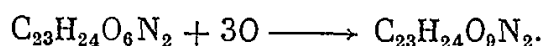


На основании более поздних работ было установлено, что *стрихниноновая* кислота является монокарбоновой (а не дикарбоновой, как предполагалось раньше) кислотой, и получение ее объясняют следующим образом:



т. е. допускают, что при ее образовании происходит разрыв двойной связи и одновременно окисление группы $=N-CH_2-$ (у того атома азота, который в стрихнине имеет основные свойства) в $>N-CO-$, что и объясняет основность стрихниноновой кислоты. Понятно также, что стрихнинолон, образующийся при отрыве группы $-O-CH_2-COOH$, является нейтральным веществом.

Бруцинолон $C_{21}H_{22}O_5N_2$ удалось подвергнуть еще более глубокому распаду. Если окислять его ацетильное производное $C_{23}H_{24}O_6N_2$, то образуется так называемая *ацетилбруцинолоновая* кислота $C_{23}H_{24}O_9N_2$



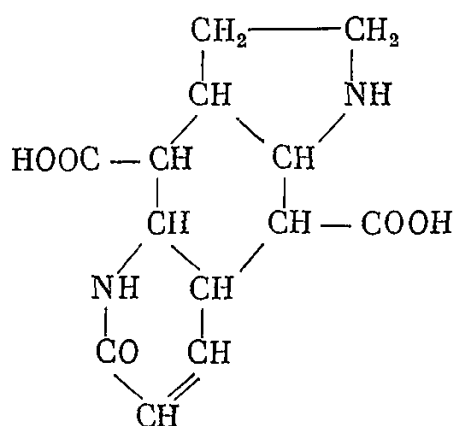
При нагревании этой последней с HCl происходит отщепление CH_3COOH ; кроме того, отщепляется молекула малоновой кислоты $COOHCH_2COOH$, и образуется основание $C_{18}H_{20}O_5N_2$, получившее название *курбина*



Столь же важные результаты были получены при окислении стрихнина и бруцина хромовой кислотой. При этом образуется одна и та же, так называемая «кислота Ганссена» $C_{16}H_{20}O_6N_2$, которая является результатом разрушения ароматического кольца обоих алкалоидов. Эта кислота впервые была получена в 1886 г. Гансеном; однако долгое время позднейшим исследователям не удавалось снова ее получить, так что самое ее существование было взято под сомнение, и только в 1928 г. Виланду удалось вновь получить это вещество, которое послужило отправной точкой для целого ряда его работ, в которых, исходя из этой кислоты, проводился методический распад молекулы. Эта кислота особенно важна тем, что она получается как из стрихнина, так и из бруцина, что является экспериментальным доказательством того, что оба алкалоида имеют одинаковую

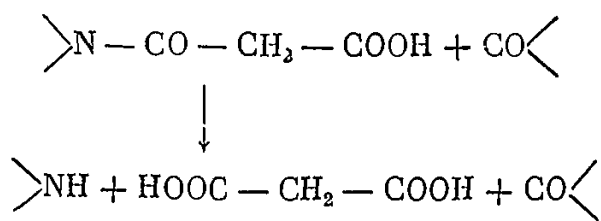
структуру и отличаются только наличием двух метоксильных групп в бруцине.

Не останавливаясь на всех многочисленных продуктах окисления, полученных при применении разнообразных окислителей (бром, окись ртути, перекись водорода, хромовая кислота, перманганат и др.), укажем только на одно вещество, имеющее большое значение для вывода структурной формулы этих алкалоидов, а именно на кислоту, имеющую состав $C_{13}H_{16}O_5N_2$ и являющуюся продуктом наиболее глубокого расщепления стрихниновой молекулы, полученным до сих пор. Она получается при окислении бруциновой кислоты $C_{23}H_{24}O_8N_2$ хромовой кислотой. При ее образовании разрушилось ароматическое кольцо, что ведет к продуктам ряда C_{16} . Далее при этом произошел бруциновый распад с отщеплением гликолевой кислоты и переход к ряду C_{14} и, наконец, окисление и отщепление CO_2 , ведущее к веществу с 13 углеродными атомами. На основании многочисленных данных Лейкс приписывает этой кислоте строение

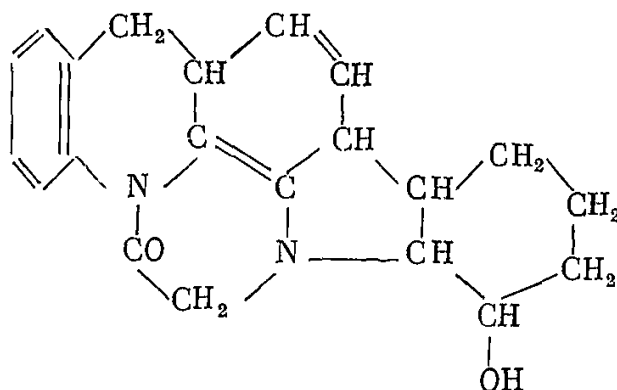


Вывод формулы строения стрихнина и бруцина. Резюмируя все изложенные выше свойства этих алкалоидов, мы видим, что формула их должна удовлетворять следующим требованиям.

1. Оба алкалоида отличаются между собой на $2CH_2O$.
2. Оба содержат ароматическое кольцо.
3. Один атом азота третичный, имеет основные свойства и стоит в двух кольцах.
4. Второй атом азота лишен основных свойств, стоит рядом с ароматическим ядром и связан с группой CO .
5. Один атом кислорода имеет эфирный характер.
6. Второй атом кислорода находится в форме группы CO , связанной с азотом.
7. Группа $—CO—$ связана с реакционноспособной группой $—CH_2—$.
8. Оба алкалоида имеют одну двойную связь.
9. Оба алкалоида содержат индольное и гидрокарбазольное кольца.
10. Отщепление гликолевой кислоты показывает наличие группы $—O—CH_2—CH=CH—$, переходящей при окислении в $—O—CH_2—COOH + CO<$.
11. Отщепление малоновой кислоты показывает наличие группы $>N—CO—CH_2—CH=CH—$, переходящей при окислении в



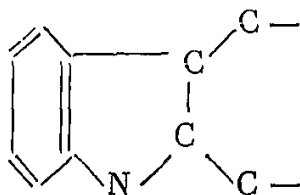
Исходя из этого, Перкин и Робинсон еще в 1910 г. предложили формулу строения стрихнина, которая в то время была в значительной мере гипотетической



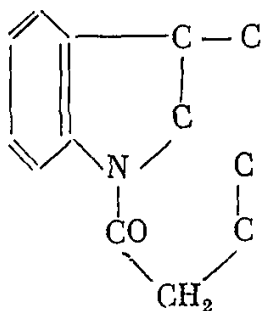
По мере накопления новых фактов эту формулу неоднократно видоизменяли.

В 1932 г. Лейкс предложил формулу, которая отражала все новые наблюдения, сделанные в течение последующих лет.

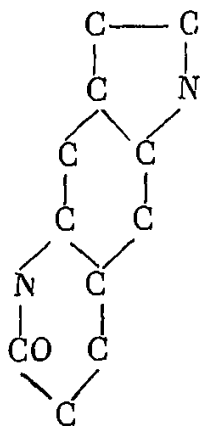
Отправным пунктом является наличие индольного кольца с двумя боковыми цепями



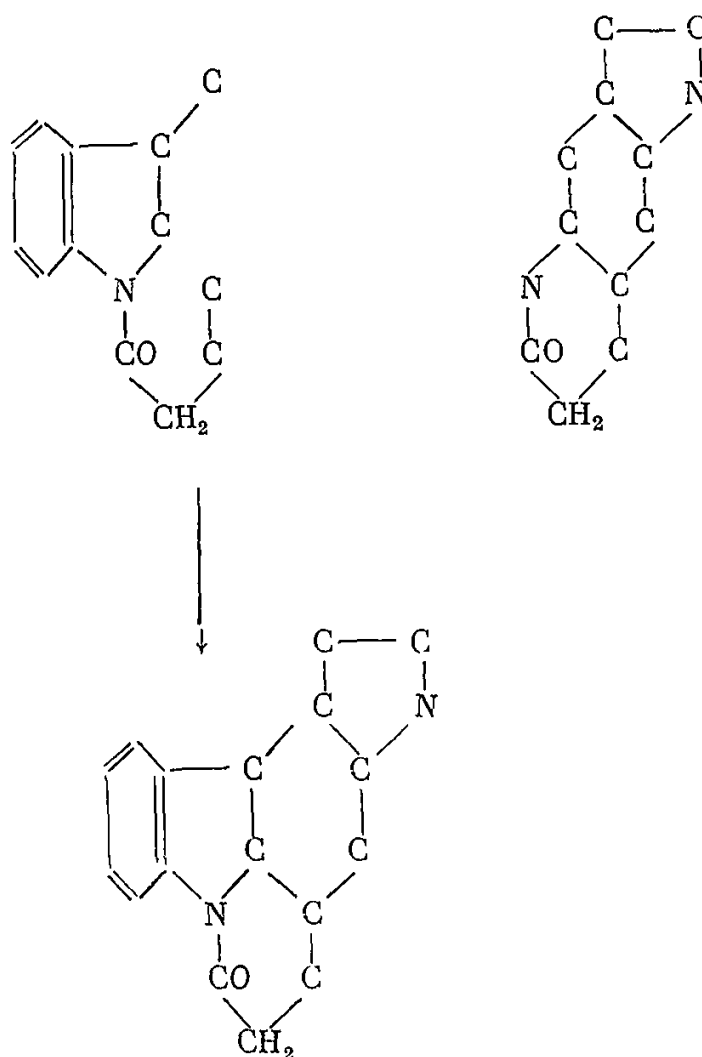
К азоту этой группы нужно присоединить группу $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{C}-\text{C}-$, наличие которой вытекает из свойств этих оснований



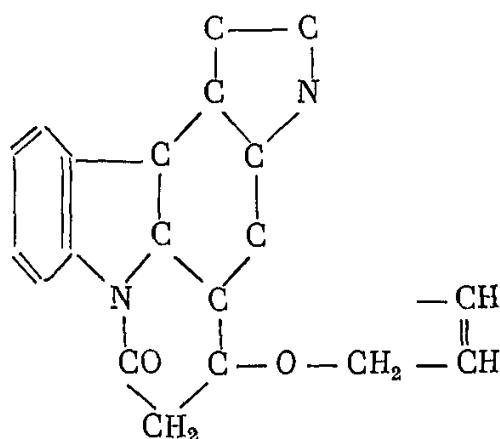
Далее необходимо принять в расчет образование кислоты $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{O}_5\text{N}_2$, являющейся конечным продуктом окисления и построенной по схеме



Комбинируя эту формулу с замещенным индольным кольцом, приходим к структуре

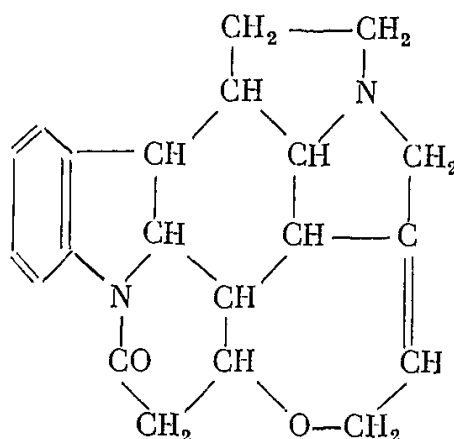


К этой кольцевой системе нужно еще присоединить кислородную эфирную цепочку $—O—CH_2—CH=CH—$. На основании различных соображений ей придается следующее положение:

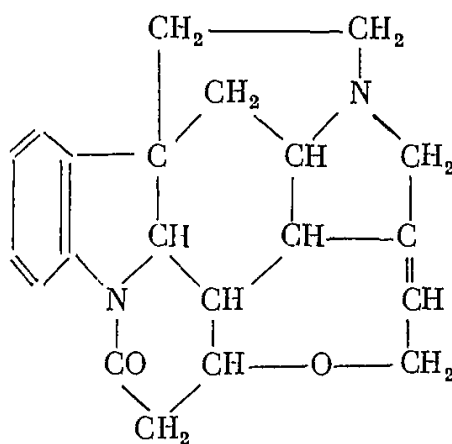


Для того чтобы прийти к окончательной формуле стрихнина, нужно ввести еще один атом углерода и присоединить конец кислородной цепи к остатку молекулы.

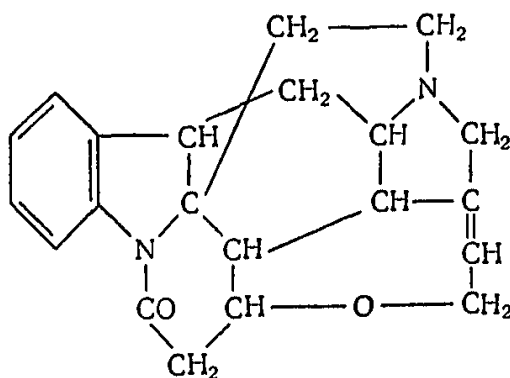
Лейкс допускал, что при этом образуются 7-членное кислородсодержащее и 5-членное азотсодержащее кольца, и пришел, таким образом, к следующей формуле:



В том же 1932 г. Робинсон пришел, в результате неоднократных видоизменений первоначальной формулы, к выражению, которое отличается от формулы Лейкса только природой верхнего кольца

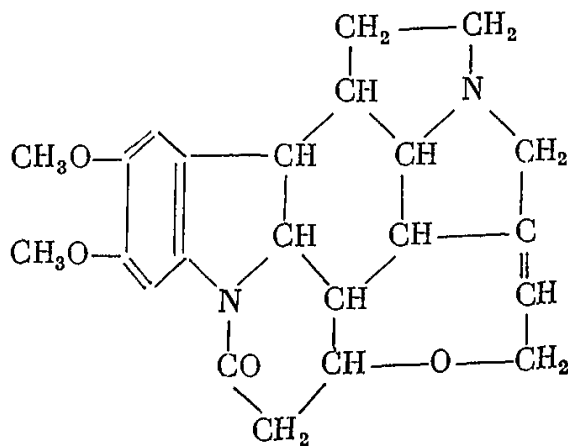


Кроме этой формулы они считают возможной и следующую:

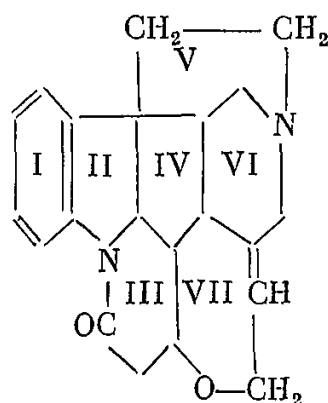


Легко видеть, что все эти формулы в главной своей части идентичны и отличаются только некоторыми деталями строения верхнего кольца.

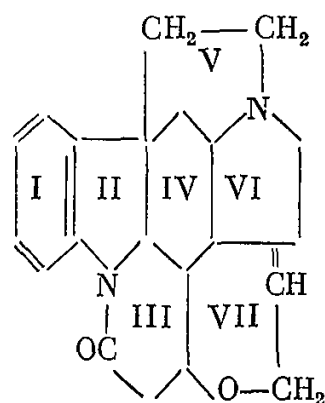
Для бруцина на основании соображений, на которых мы не можем останавливаться, допускаются аналогичные формулы, например:



В 1945 г. Прелог [1] на основании новых экспериментальных данных предложил другую формулу строения стрихнина, в основном отличающуюся от формулы Робинсона тем, что пирролидиновое кольцо VI было заменено пиперидиновым, а шестичленное кольцо IV — пирролидиновым

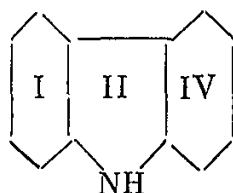


формула Прелога



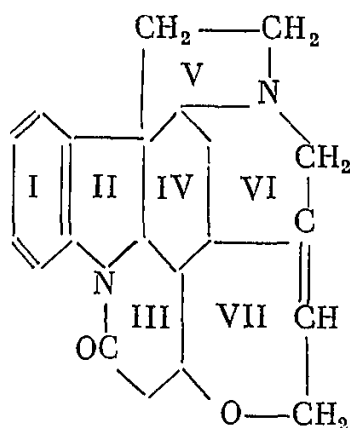
формула Робинсона

Однако формула, предложенная Прелогом, в которой кольцо IV является пятичленным, исключается, так как среди продуктов распада стрихнина, как мы уже указывали, был обнаружен карбазол, образовавшийся из колец I, II, IV

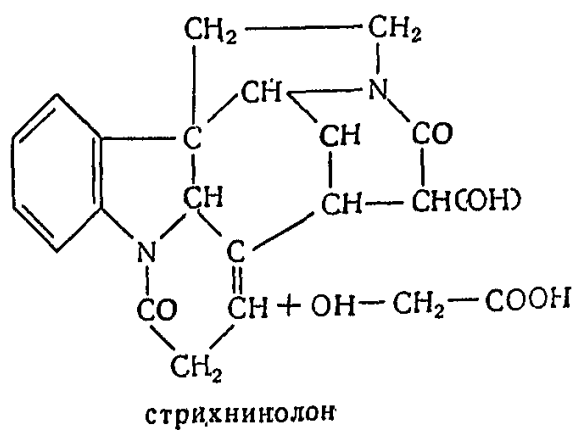
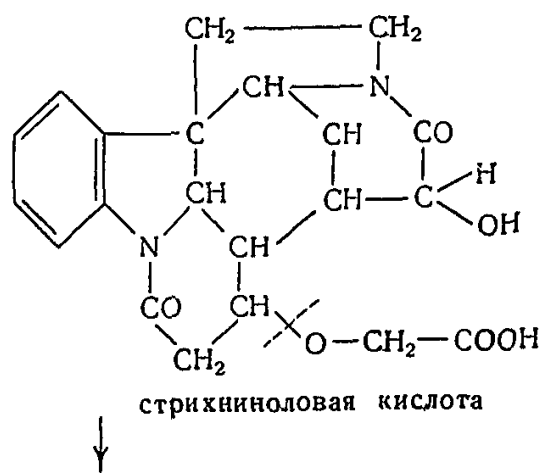
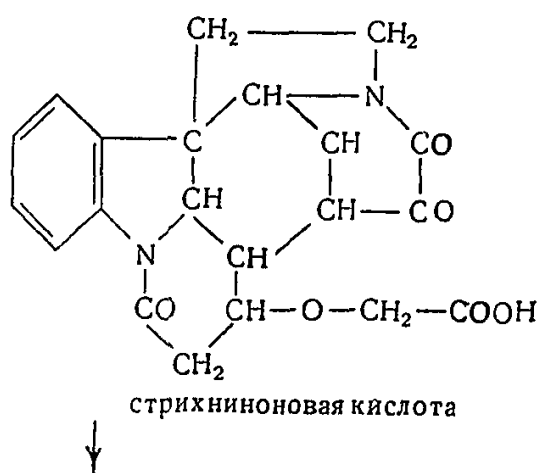
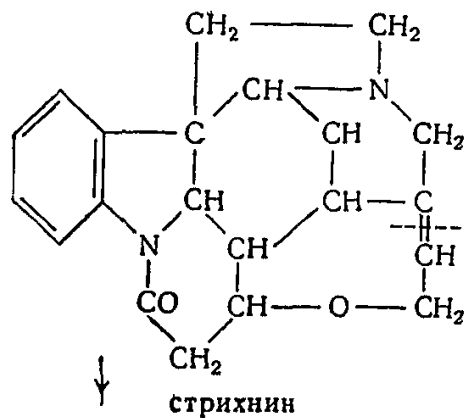


В таком случае кольцо IV должно быть шестичленным, а не пятичленным, как это следует из формулы Прелога.

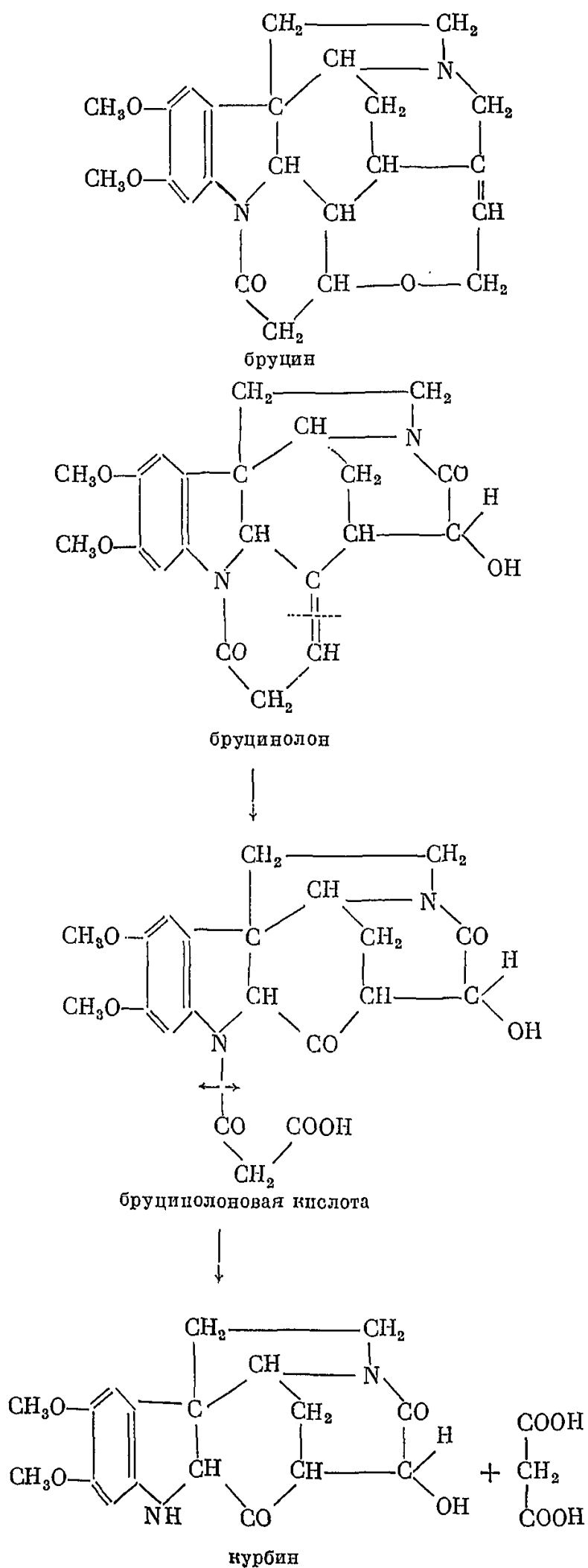
В 1946 г. Робинсон [2, 3] на основании данных о шестичленной структуре кольца VI и некоторых других соображений предложил новую формулу строения стрихнина, отличающуюся от его прежней только тем, что пятичленное кольцо VI заменено шестичленным



Исходя из этой формулы, описанные выше реакции распада стрихнина изображаются следующими схемами:



Распад бруцина до курбина протекает следующим образом:

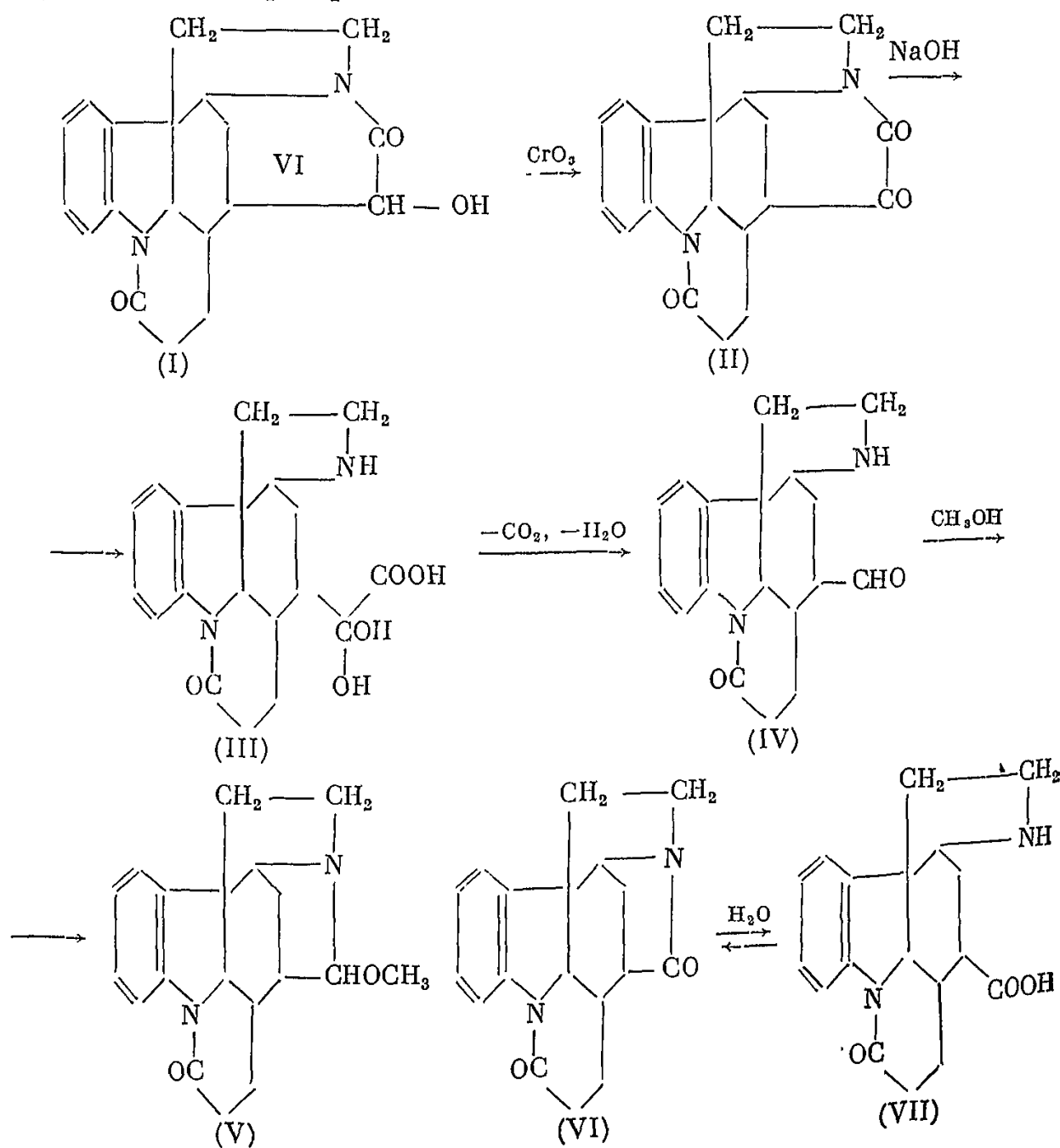


Строение шестичленного кольца VI было подтверждено следующим образом. При окислении хромовой кислотой дигидрострихнинолон (I) переходит в нейтральное вещество — дигидрострихнинон $C_{19}H_{18}O_3N_2$, амид α -кетокислоты (II), превращающийся при гидролитическом расщеплении со щелочью в аминокислоту (III); последняя при декарбоксилировании переходит в альдегид (IV), образующий при действии метанола метиловый эфир (V).

Образование этого эфира возможно лишь при взаимодействии альдегидной группы и вторичного азота во вновь образовавшемся пятичленном кольце. Так как при реакции декарбоксилирования отщепляется CO_2 , кольцо VI должно быть шестичленным.

К тем же выводам приводит и другая серия реакций, а именно: дигидрострихнинон при окислении H_2O_2 в муравьиной кислоте с последующей возгонкой продукта окисления в вакууме дает нейтральное вещество $C_{18}H_{18}O_2N_2$ (VI), содержащее лактамную группу, гидролизующееся в аминокислоту (VII) и легко переходящее обратно в исходное вещество с лактамной группой. Эти данные указывают на наличие пиперидинового кольца в молекуле стрихнина.

Вновь предложенная формула стрихнина хорошо объясняет реакции превращения дигидрострихнинолон



Формула стрихнина подтверждается также экспериментальными данными, полученными при изучении побочного алкалоида псевдострихнина.

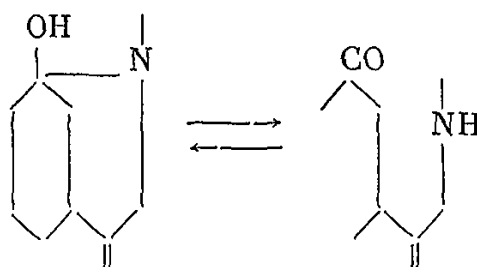
Строение псевдострихнина. Псевдострихнин $C_{21}H_{22}O_3N_2$ содержит на один атом кислорода больше, чем стрихнин.

Он получается при самоокислении стрихнина, легко протекающем в фелинговом растворе [4], а также при нагревании с $K_2Cr_2O_7$ N-окиси стрихнина, являющейся побочным продуктом при получении стрихнона. Последний образуется также при окислении псевдострихнина перекисью водорода [5].

Псевдострихнин переходит при восстановлении цинком и соляной кислотой в стрихнин, что указывает на наличие в псевдострихнине

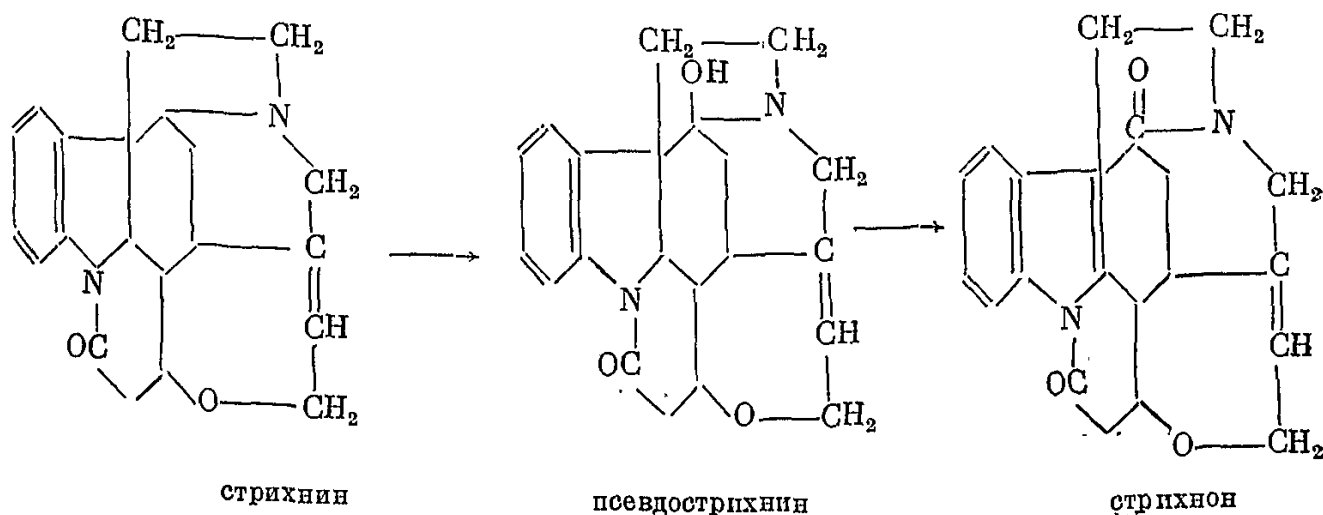
карбиноламинной группировки $>N-\overset{|}{\underset{|}{C}}-OH$. Это подтверждается получением соответствующего эфира при перекристаллизации псевдострихнина из метанола и этанола, легко гидролизующегося на холоду при действии разбавленных кислот.

Получение N-ацетильного и N-нитрозосоединений псевдострихнина позволяет предположить, что оксистрихниновая структура псевдострихнина находится в равновесии с карбонильной формой

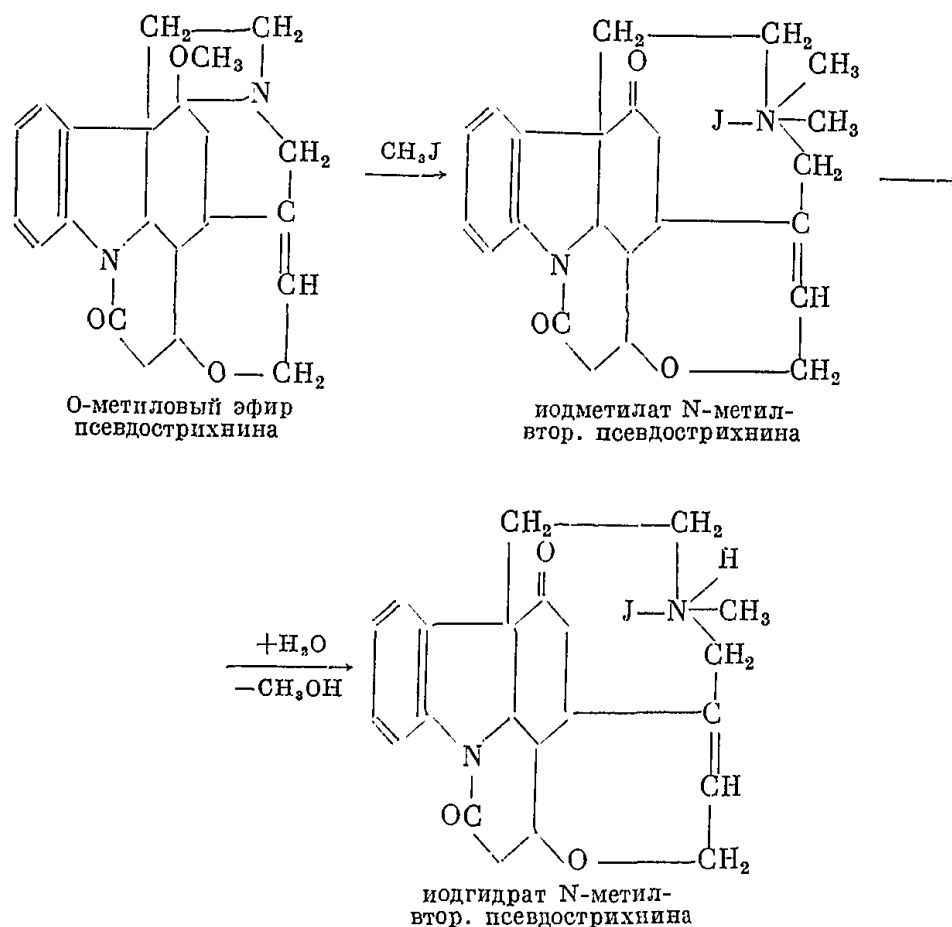


Группа $>N-\overset{|}{\underset{|}{C}}-OH$ псевдострихнина оказалась устойчивой по отношению к окислителям. При окислении псевдострихнина перманганатом [6] образуется оксистрихниновая кислота, в которой сохраняется гидроксильная группа исходного алкалоида.

Такая устойчивость аминокарбинола может быть объяснена, если принять для псевдострихнина скелет стрихнина с гидроксильной группой у третичного углеродного атома, соседнего с атомом азота:



Интересно отметить, что псевдострихнин не реагирует с иодистым метилом, тогда как его О-метилловый эфир при действии иодистого метила дает иодгидрат основания, не содержащего метоксильной группы [4]. При этой реакции происходит перемещение метильной группы к атому азота, сопровождающееся раскрытием кольца VI и гидролизом по следующей схеме:



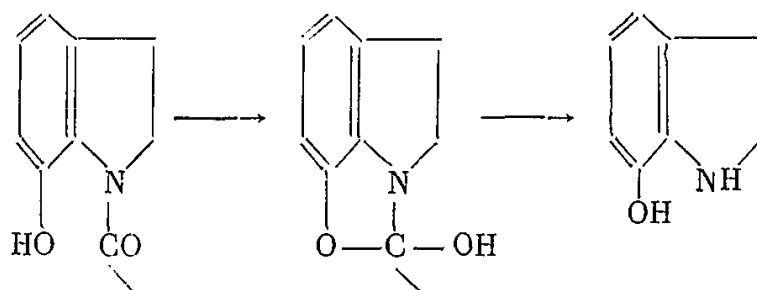
Строение вомицина. Вомицин $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2$ — монокислотное слабое основание, дающее соли с кислой реакцией; содержит гидроксильную и лактамную группы. Два атома азота вомицина, так же как и у стрихнина, различаются по своей основности. Вомицин — вещество с ясно выраженным ароматическим характером: он легко бромруется и нитруется. Подобно стрихнину, вомицин дает бензилиденное производное, что указывает на присутствие в его молекуле реакционноспособной метиленовой группы.

Близость свойств вомицина и стрихнина, а также совместное их нахождение в растении наводило на мысль о подобии их строения.

При гидролизе вомицина КОН в метиловом спирте образуется вомициновая кислота. Эта кислота имеет слабо кислые свойства и является вторично-третичным основанием. При перекристаллизации из 20%-ного спирта кислота переходит обратно в вомицин. Все эти свойства указывают на присутствие в ней лактамной группы. Вомицин, подобно стрихнину, легко каталитически гидрируется и переходит в дигидровомицин $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2$. При электролитическом восстановлении вомицин переходит в вомицидин, в котором вместо $>\text{N}-\text{CO}-$ имеется группа $>\text{N}-\text{CH}_2-$.

Вомицидин обладает явно фенольными свойствами, он растворим в щелочах и дает метиловый эфир.

Фенольные свойства вомицидина подтверждаются также легкой окисляемостью вомицидина и образованием вомициновой кислоты. Щелочной раствор этой кислоты быстро самоокисляется и окрашивается, что характерно для о- и п-аминофенолов. Сам вомицин нерастворим в щелочах и не образует эфира, что может быть объяснено тем, что фенольная гидроксильная группа вомицина с лактамной карбонильной образует бензоксазолиновое кольцо, маскирующее фенольный характер гидроксильной группы



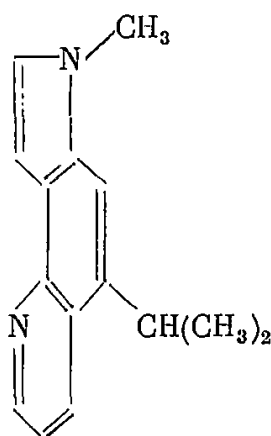
Действительно, только после восстановления лактамной группы становится очевидным наличие фенольной гидроксильной группы.

Далее, при окислении вомицина хромовой кислотой получается смесь кислот.

Особый интерес представляет продукт окисления состава $C_{17}H_{22}O_5N_2 \cdot 3H_2O$, легко теряющий при нагревании до 130° CO_2 и переходящий в основание состава $C_{16}H_{22}O_3N_2$.

При каталитическом гидрировании этого основания вскрывается эфирное кольцо с образованием основания $C_{16}H_{26}O_2N_2$, переходящего при дегидрировании с палладием в вещество $C_{15}H_{16}ON_2$, названное оксивомипирином. Последнее при перегонке с цинковой пылью дает вомипирин.

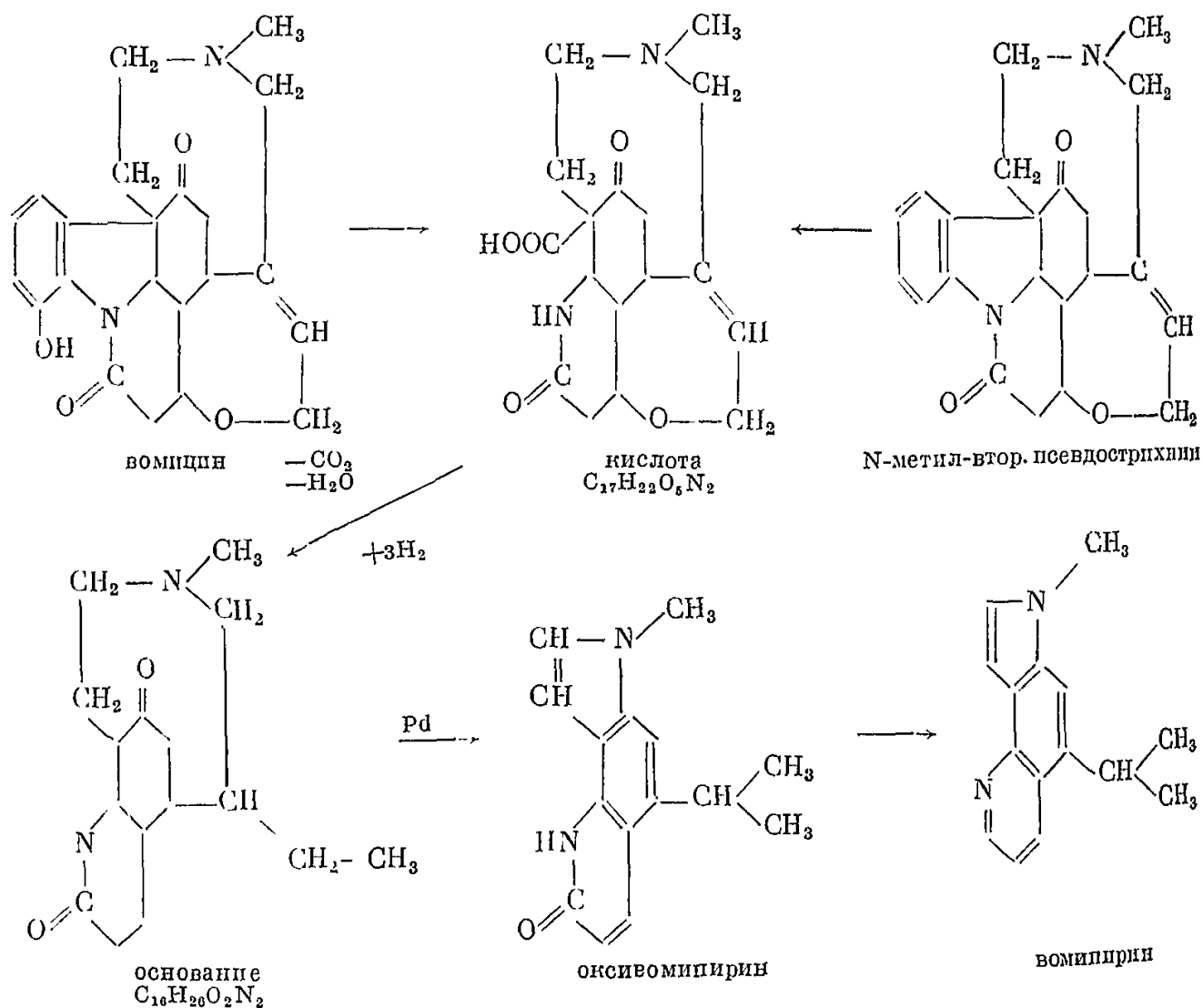
Строение вомипирина было доказано путем синтеза индол-5-метил-5-изопропил-7,8-пирролохинолина, идентичного с вомипирином [7]



Вомипирин

В 1948 г. Бейли и Робинсон [8], исходя из предположения о биогенетической связи псевдострихнина и вомицина, подвергли окислению хромовой кислотой N-метилвторичный псевдострихнин и выделили кислоту $C_{17}H_{22}O_5N_2$, идентичную с кислотой, полученной Виландом тем же путем из вомицина.

Этим было установлено для вомицина строение бензоксп-N-метилвторичного псевдострихнина.



Л и т е р а т у р а

1. V. Prelog, S. Szpilfogel. *Helv. Chim. Acta*, 28, 1669 (1945); *Exper.*, 1, 197 (C. A., 1946, 6084).
2. R. Robinson. *Exper.*, 2, 28 (1946).
3. L. Briggs, N. Openshaw, R. Robinson. *J. Chem. Soc.*, 903 (1946).
4. H. Leuchs. *Ber.*, 73, 731, 1392 (1940).
5. H. Leuchs. *Ber.*, 77, 403 (1945).
6. V. Prelog, M. Kocór. *Helv. Chim. Acta*, 30, 359 (1947); 31, 237 (1948).
7. R. Robinson, A. Stephen. *Nature*, 162, 177 (1948).
8. A. Bailey, R. Robinson. *Nature*, 161, 433 (1948).
9. R. Huisgen. *Angew. Chem.*, 21, 527 (1950). Обзорная статья.

Фармакологические свойства и применение в медицине

Стрихнин — относится к числу высокотоксичных алкалоидов. Смертельная доза для человека около 0,03 г. Стрихнин действует главным образом на спинной мозг, вызывая чрезвычайно сильное повышение возбудимости рефлексов и ковульсивное сокращение (судороги) всех мышц тела. Смерть наступает обычно от асфиксии (удушения). Малые дозы стрихнина повышают кровяное давление. Стрихнин применяется при различных параличах центрального происхождения, при хронических расстройствах желудочно-кишечного канала и главным образом как общее тонизирующее при различных состояниях расстроенного питания и слабости.

Бруцин — менее токсичен и по общему характеру своего действия сходен со стрихнином.

20. АЛКАЛОИДЫ СПОРЫНЬИ (*SECALE CORNUTUM*)

Спорынья (*Secale cornutum*) является зимующей формой гриба *Claviceps purpurea* Tulasne, паразитирующего на ржи и других злаках. Попадая в хлеб, спорынья может вызывать массовое отравление («эрготизм»), которое иногда и наблюдалось в виде эпидемий, имевших место в различных местах Западной Европы (в особенности в средние века). Применение спорыньи в медицине (в гинекологической практике) практикуется уже с начала прошлого столетия, а в качестве средства народной медицины — значительно раньше. Исследованием действующих начал занимались уже давно многочисленные авторы, которые описали большое число веществ, названных эрготином, экболином, склеротиновой кислотой, пикросклеротином, корнутином, сфацелотоксином, клавином и др. Однако дальнейшие работы показали, что все эти вещества были или смесями или не специфическими для спорыньи веществами. Выделение чистого индивидуального алкалоида (э р г о т и н и н а) удалось только в 1875 г. Шарлю Танрэ. После долгого перерыва, в 1906 г. Барджер и Кэр выделили второй кристаллический алкалоид — э р г о т о к с и н, а в 1918 г. Штолль описал два новых основания — э р г о т а м и н и э р г о т а м и н и н.

В 1931 г. Смит и Тиммис [1] выделили новый алкалоид — псевдоэрготинин; Кюсснер [5] описал основание, названное эргоклавином, которое представляет собой равномолекулярную смесь эргозина и эргозинина [1]. Кроме того, был взят патент на получение нового алкалоида — сенсибамина, который позже удалось разделить на 2 уже известных алкалоида — эрготамин и эрготаминин.

В 1935 г. [3,4,7,8, 9] почти одновременно были описаны четыре новых основания, получивших название эргобазина, эргометрина, эргостетрина и эрготодина. После точного сравнения свойств этих веществ оказалось, что они идентичны и что наблюдавшиеся вначале различия объясняются недостаточной чистотой препаратов.

В 1936 г. Смит и Тиммис [1] описали еще три новых алкалоида — эрго-
эргозин, эргозинин и эргометринин.

Затем, в 1937—1938 гг., эрготоксин рассматривался как изомер эрготинина.

В 1943 г. Штолл [10] установил, что эрготоксин не индивидуальное вещество, а представляет собой смесь из трех алкалоидов — эргокристина, эргокриптина и эргокорнина, которые были объединены в группу эрготоксина.

При нагревании в растворе метилового спирта или при действии спиртовой щелочи эргокристин, эргокриптин и эргокорнин, как и все другие левовращающие алкалоиды, переходят в правовращающие изомеры — эргокристинин, эргокриптинин и эргокорнинин.

Таким образом, в настоящее время можно считать установленным наличие псевдоэрготинина и следующих 6 пар индивидуальных алкалоидов, разделенных на 3 группы в зависимости от их химического строения:

I. Группа эрготаміна

- $$\left. \begin{array}{l} 1. \text{Эрготамин} \\ 2. \text{Эрготаминин} \\ 3. \text{Эргозин} \\ 4. \text{Эргозинин} \end{array} \right\} \begin{array}{l} \text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{N}_5 \\ \text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{N}_5 \end{array}$$

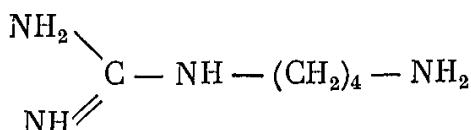
II. Группа эрготоксина

- | | | |
|------------------------------|---|----------------------|
| 5. Э р г о к р и с т и н | } | $C_{35}H_{39}O_5N_5$ |
| 6. Э р г о к р и с т и н и н | | |
| 7. Э р г о к р и п т и н | } | $C_{32}H_{41}O_5N_5$ |
| 8. Э р г о к р и п т и н и н | | |
| 9. Э р г о к о р н и н | } | $C_{31}H_{39}O_5N_5$ |
| 10. Э р г о к о р н и н и н | | |

III. Группа эргометрина (эргобазина)

- | | | |
|---|---|----------------------|
| 11. Э р г о м е т р и н (эргобазин) | } | $C_{19}H_{23}O_2N_3$ |
| 12. Э р г о м е т р и н и н (эргобазинин) | | |

Кроме этих специфических алкалоидов, являющихся носителями фармакологических свойств спорыньи, из этого гриба был выделен ряд аминов и аминокислот, а именно: п-оксифенилэтиламин (тирамин), 4-β-амино-этилглиоксалин (гистамин), агматин,



далее, метиламин CH_3NH_2 , этиламин $\text{C}_2\text{H}_5\text{NH}_2$, триметиламин $\text{N}(\text{CH}_3)_3$, амиламин $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{NH}_2$, путресцин $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_4\text{NH}_2$, кадаверин $\text{NH}_2(\text{CH}_2)_5\text{NH}_2$, фенилэтиламин, холин, бетаин, ацетилхолин и эрготионеин $\text{C}_9\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$.

Физические свойства

П с е в д о э р г о т и н и н $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{O}_6\text{N}_5$ — кристаллизуется из ацетона или из смеси хлороформа и эфира, темп. пл. 229° . Очень похож по всем свойствам на эрготинин, но отличается от него величиной удельного вращения; $[\alpha]_D = +410^\circ$ (CHCl_3), $[\alpha]_D = +403^\circ$ (в ацетоне).

Э р г о т а м и н $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{N}_5$ — кристаллизуется из водного ацетона в хорошо образованных призмах, содержащих около 20 % кристаллизационного растворителя (одна молекула H_2O + две молекулы ацетона на одну молекулу основания). Из бензола кристаллизуется в длинных, тонких призмах, не имеющих определенной температуры плавления. Свободное от растворителя основание имеет темп. пл. $213\text{—}214^\circ$, $[\alpha]_D = -155^\circ$ (в хлороформе). Соли эрготамина хорошо кристаллизуются.

Э р г о т а м и н и н $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{O}_5\text{N}_5$ — имеет темп. пл. 252° , $[\alpha]_D = +385^\circ$ (CHCl_3). Очень трудно растворим в спирте и других растворителях. Легче всего растворяется в пиридине и в уксусной кислоте. Не образует кристаллических солей.

Э р г о з и н $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{N}_5$ — кристаллизуется из ацетона и из этилацетата, темп. пл. 228° , $[\alpha]_D = -193^\circ$ (CHCl_3).

Э р г о з и н и н $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{O}_5\text{N}_5$ — кристаллизуется из различных растворителей в призмах, темп. пл. 228° (с разлож.), $[\alpha]_D = +522^\circ$ (CHCl_3) и $+475^\circ$ (в ацетоне).

Э р г о к р и с т и н $\text{C}_{35}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{N}_5$ — получен из продажного эрготоксина в виде ди(п-толуил)-l-тартрата, темп. пл. 191° ; из этой соли выделено индивидуальное основание. Эргокристин хорошо кристаллизуется

из спирта и ацетона в призмах с молекулой растворителя, темп. пл. 160—175° (с разлож.), $[\alpha]_D = -183^\circ$ (CHCl_3). Образует хорошо кристаллизующиеся соли.

Эргокристинин — кристаллизуется из кипящего этилацетата в длинных призмах без растворителя. Основание имеет темп. пл. 226° (с разлож.), $[\alpha]_D = +383^\circ$ (в ацетоне) и $+462^\circ$ (в пиридине), $+366^\circ$ (CHCl_3). Эргокристинин не дает солей.

Эргокриптин $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{O}_5\text{N}_5$ — кристаллизуется из кипящего бензола в призмах, темп. пл. 212—214° (с разлож.), $[\alpha]_D = -187^\circ$ (CHCl_3) или -112° (в пиридине). Образует хорошо кристаллизующиеся соли, ди(п-толуил)-l-битартрат, темп. пл. 186°.

Эргокриптинин — кристаллизуется из кипящего метилового спирта в иглах, темп. пл. 240—242° (с разлож.), $[\alpha]_D = +408^\circ$ (CHCl_3).

Эргокорнин $\text{C}_{32}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{N}_5$ — плавится при 182—184° (с разлож.), $[\alpha]_D = -188^\circ$ (CHCl_3). Он получен из соли ди(п-толуил)-l-тартрата продажного эрготоксина.

Эргокорнинин — плавится при 228° (с разлож.), $[\alpha]_D = +409^\circ$ (CHCl_3).

Эргометрин (эргобазин) $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N}_3$ — кристаллизуется с растворителем из бензола в иглах и из метилэтилкетона в призмах. Всушенное основание имеет темп. пл. 162—163° (с разлож.), $[\alpha]_D = -44^\circ$ (CHCl_3). Эргометрин отличается от прочих алкалоидов большой растворимостью в воде и очень малой растворимостью в хлороформе.

Эргометринин — кристаллизуется без растворителей (как и все другие правовращающие алкалоиды спорыньи), имеет темп. пл. 195—197° (с разлож.), $[\alpha]_D = +414^\circ$ (CHCl_3) или $+413^\circ$ (CH_3OH). Трудно растворим в воде и этилацетате, легко в ацетоне, хлороформе и спирте. Дает ряд кристаллических солей.

Химические свойства и строение

Алкалоиды спорыньи по составу могут быть разделены на две группы: более простые основания C_{19} (эргометрин, эргометринин) и высокомолекулярные основания C_{31} — C_{35} . Группа высокомолекулярных оснований по характеру продуктов распада в свою очередь может быть разделена на: группу эрготамина, для которой характерно наличие пировиноградной кислоты в продуктах распада, и группу эрготоксина, дающую при гидролизе диметилпировиноградную кислоту.

С другой стороны, все выделенные из спорыньи алкалоиды распределяются парно. Компоненты каждой пары являются стереоизомерами и легко переходят один в другой. Каждая пара состоит из левовращающего, физиологически активного алкалоида и его правовращающего изомера, обладающего слабой физиологической активностью (в природе встречаются преимущественно левовращающие изомеры).

Таковыми парами являются:

1) эрготамин и эрготаминин; 2) эргозин и эргозинин; 3) эргокристин и эргокристинин; 4) эргокриптин и эргокриптинин; 5) эргокорнин и эргокорнинин; 6) эргометрин и эргометринин.

Левовращающие алкалоиды могут быть превращены в правовращающие кипячением в спиртовом растворе едкого кали. При действии спиртового

раствора фосфорной кислоты или разбавленного раствора щелочи происходит обратная изомеризация.

О строении этих алкалоидов до 1935 г. ничего не было известно, и только благодаря работам Джекобса и Крейга, а затем Смита, Тиммиса, Штоля и сотрудников был разрешен этот вопрос.

Наиболее важные результаты были получены при изучении щелочного гидролиза этих алкалоидов.

Оказалось при этом, что эрготинин и алкалоиды группы эрготоксина распадаются с образованием вещества $C_{16}H_{17}ON_3$, получившего название э р г и н а. При более энергичном гидролизе эргин распадается на NH_3 и аминокислоту $C_{16}H_{16}O_2N_2$, названную лизергиновой кислотой. Эргин является, таким образом, амидом лизергиновой кислоты.

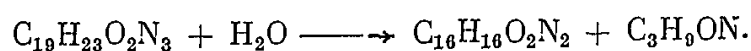
В результате щелочного и кислотного гидролиза эрготамина получены, кроме лизергиновой кислоты, следующие продукты расщепления: аммиак, пировиноградная кислота, *l*-фенилаланин и *d*-пролин.

При расщеплении эргозина и эргозинина найдены: аммиак, пировиноградная кислота, *d*-пролин, *l*-лейцин.

Штоль и сотрудники [10] провели расщепление алкалоидов группы эрготоксина; при этом из эргокристина были получены: аммиак, диметилпировиноградная кислота, *l*-фенилаланин, *d*-пролин.

Из эргокриптина и эргокорнина были получены те же продукты распада кроме *l*-фенилаланина, вместо которого в первом случае был найден *l*-лейцин и во втором *l*-валин.

Наконец, гидролиз эргометрина (эргобазина) дал наряду с лизергиновой кислотой 1,3-аминопропанол $NH_2 - CH_2 - CH_2 - OH$

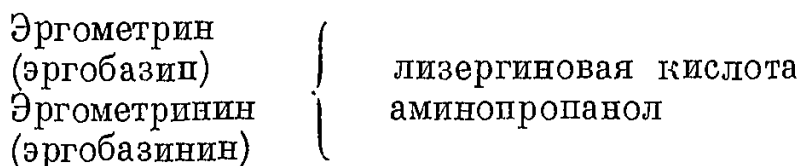


Эргометрин является, таким образом, пропаноламидом лизергиновой кислоты.

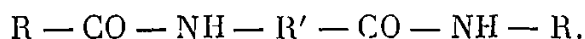
Результаты гидролиза алкалоидов спорыньи показывают, что все эти вещества по своему строению весьма близки между собой.

В основе всех их лежит одна и та же лизергиновая кислота, связанная с одной или несколькими аминокислотами:

Эрготамин	{	лизергиновая кислота
Эрготаминин		пировиноградная кислота
		<i>l</i> -фенилаланин
		<i>d</i> -пролин
Эргозин	{	лизергиновая кислота
Эргозинин		пировиноградная кислота
		<i>d</i> -пролин
		<i>l</i> -лейцин
Эргокристин	{	лизергиновая кислота
Эргокристинин		диметил-пировиноградная кислота
		<i>l</i> -фенилаланин
		<i>d</i> -пролин
Эргокриптин	{	лизергиновая кислота
Эргокриптинин		диметилпировиноградная кислота
		<i>l</i> -лейцин
		<i>d</i> -пролин
Эргокорнин	{	лизергиновая кислота
Эргокорнинин		диметилпировиноградная кислота
		<i>l</i> -валин
		<i>d</i> -пролин



Соединение этих составных частей молекулы алкалоидов происходит по типу полипептидов, т. е. карбоксильная группа одной аминокислоты связывается с аминогруппой другой и т. д.



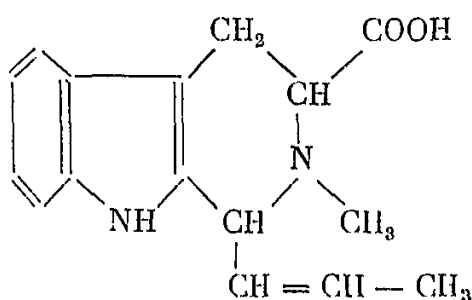
Алкалоиды спорыньи представляют собой, таким образом, совершенно своеобразный тип строения, не встречающийся до сих пор ни у одного растения, а именно соединение алкалоидного и полипептидного типа.

Лизергиновая кислота $C_{16}H_{16}O_2N_2$ и ее строение. Лизергиновая кислота кристаллизуется в пластинках, темп. пл. 238° (с разлож.); $[\alpha]_D = +40^\circ$ (пиридин).

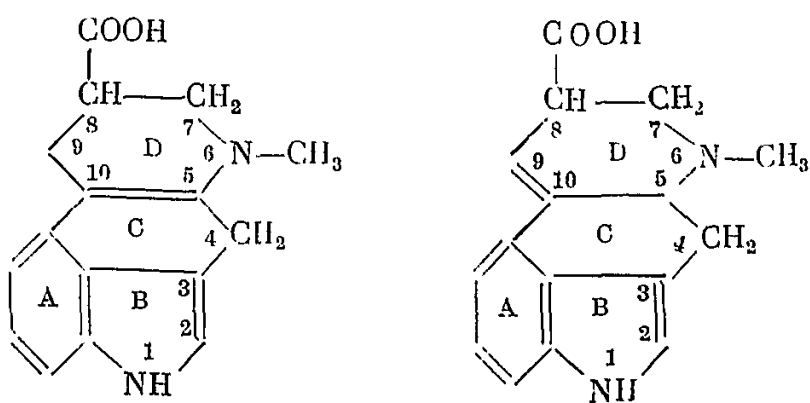
При кипячении в водном растворе она переходит в изолизергиновую кислоту, темп. пл. 218° (с разлож.), $[\alpha]_D = +281^\circ$ (пиридин), превращающаяся в свою очередь при действии щелочи в лизергиновую.

Строение этого важнейшего осколка молекулы, являющегося специфическим для алкалоидов спорыньи, в настоящее время полностью установлено. Лизергиновая кислота содержит N-метильную и карбоксильную группы. Для нее характерно присутствие двойной связи.

Джекобс и Крейг [2] сначала принимали эту кислоту за вещество, содержащее ту же группировку, как алкалоиды гармин и гармалин, и приписывали ей ориентировочно следующее строение:



Однако авторы более поздних работ [13, 14] считают более вероятным следующее строение лизергиновой и изолизергиновой кислот:



В основу структуры этих кислот положена тетрациклическая система, названная эрголином и состоящая из индольного ядра (AB), нафталинового (AC) и N-метилхинолинового (CD).

Присутствие индольного и нафталинового колец в молекуле лизергиновой кислоты было установлено образованием 3,4-диметилиндола и 1-метил-5-аминонафталина при сплавлении дигидролизергиновой кислоты с KOH.

Наличие хинолинового ядра было доказано получением хинолина при перегонке с натронной известью трикарбоновой кислоты $C_{14}H_9O_8N$, образовавшейся при окислении эрготинина с HNO_3 .

Различие между лизергиновой и изолизергиновой кислотами объясняли различием в положении двойной связи в кольце D. Изомеризация одной кислоты в другую состояла, как предполагали, в перемещении двойной связи из положения 5—10 в положение 9—10. При гидрировании этих кислот образуются соответствующие дигидрокислоты, не способные к изомеризации.

Поскольку в молекуле дигидрокислоты имеются 3 асимметрических атома углерода 5, 8 и 10, насыщение водородом двойной связи приводит к сложной смеси рацематов.

Предложенное строение лизергиновой кислоты было недавно подтверждено синтезом *d*-дигидролизергиновой кислоты [12, 15, 16].

Синтез дигидролизергиновой кислоты. Конденсацией 3-аминонафтостирила (I) с диэтиловым эфиром этоксиметиленмалоновой кислоты (II) был получен эфир N-(нафтостирил-3)- β -амино- α -карбэтоксикарбиловой кислоты (III), который циклизуется с образованием соединения (IV), почти полностью содержащего скелет лизергиновой кислоты.

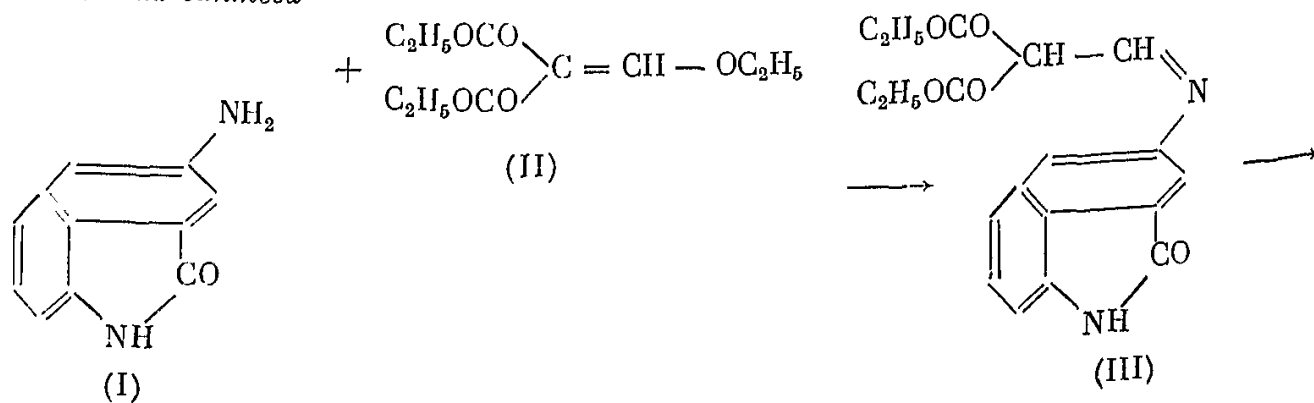
При восстановлении соединения (IV) по Клемменсену удалось восстановить кольцо D до пиперидина (V).

Полученное вещество (V) подвергалось восстановлению с натрием в бутаноле, при этом восстановились кольцо C и карбонильная группа кольца B. Из полученной смеси рацемических стереоизомерных кислот путем хроматографической адсорбции была выделена рацемическая дигидронорлизергиновая кислота (VI).

Превращение рацемической дигидронорлизергиновой кислоты в дигидролизергиновую удалось при помощи новой интересной реакции.

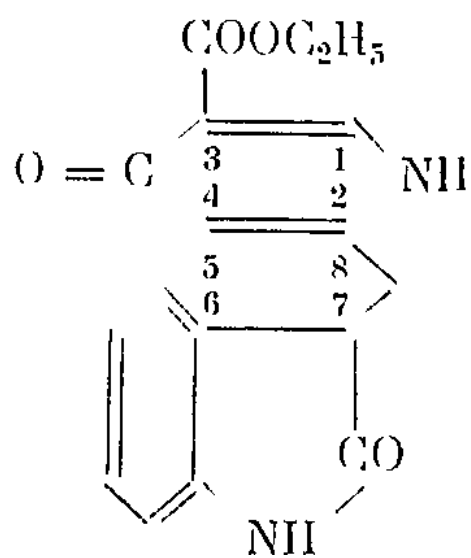
При нагревании метилового эфира дигидронорлизергиновой кислоты (VII) выше температуры плавления получается дигидролизергиновая кислота (VIII); при этих условиях метильная группа от карбометокси-группы переходит к азоту. *dl*-Дигидролизергиновую кислоту удалось сложным путем разложить на антиподы. Синтетическая *d*-дигидролизергиновая кислота оказалась идентичной с природной дигидролизергиновой кислотой, полученной при распаде алкалоидов спорыньи.

Схема синтеза

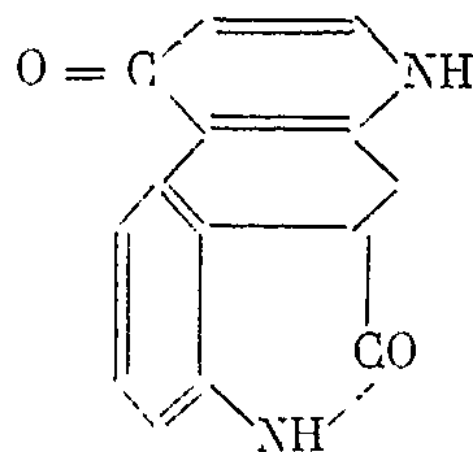


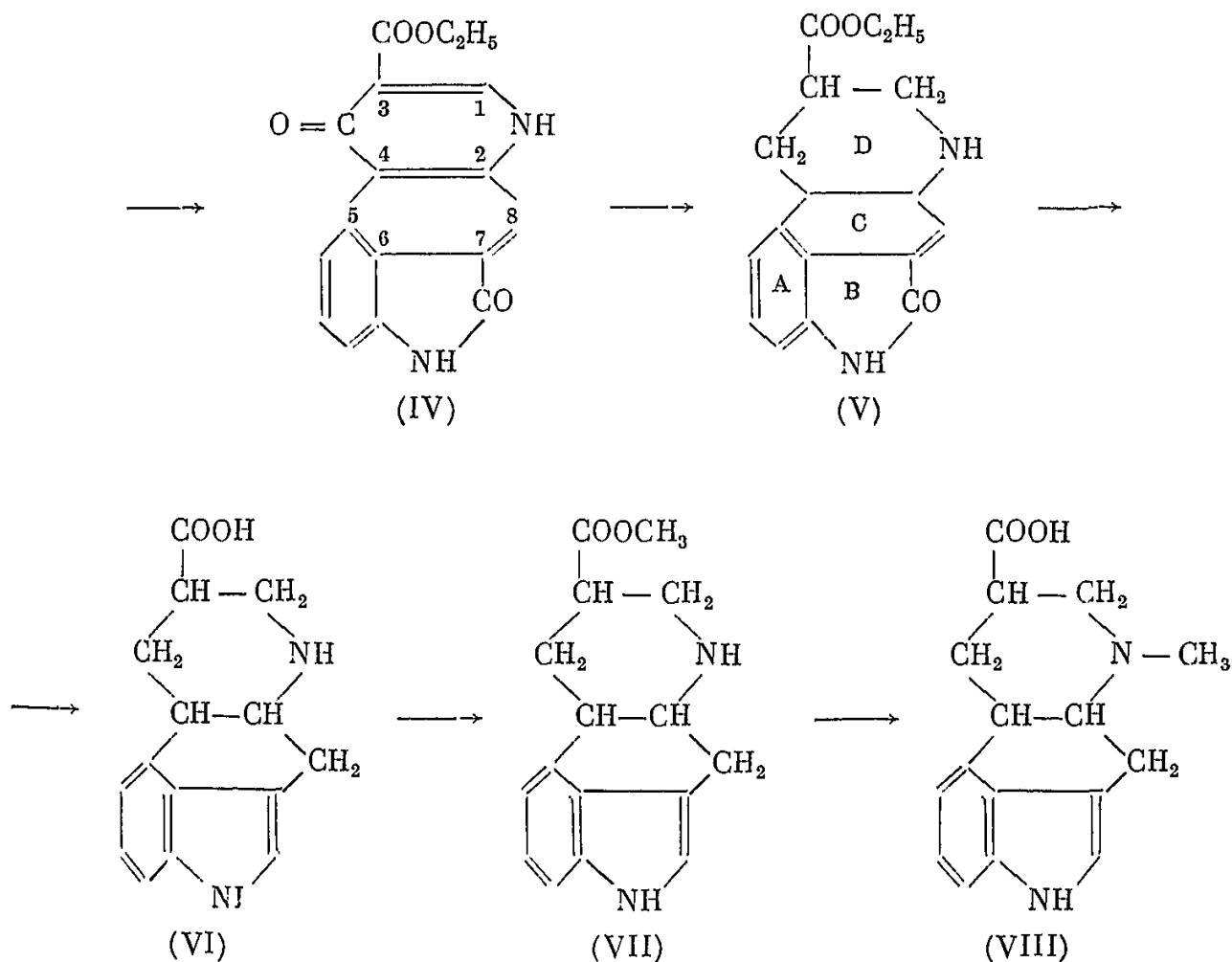
к стр. 633, ф-ла (IV)

Напечатано



Должно быть

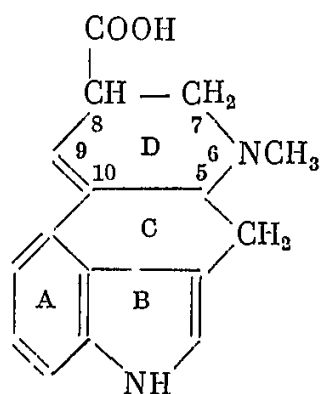




Указанным синтезом полностью подтверждено строение дигидролизергиновой кислоты.

Оставалось, таким образом, выяснить положение легко восстанавливаемой двойной связи и механизм реакции перехода лизергиновой кислоты в изолизергиновую и наоборот.

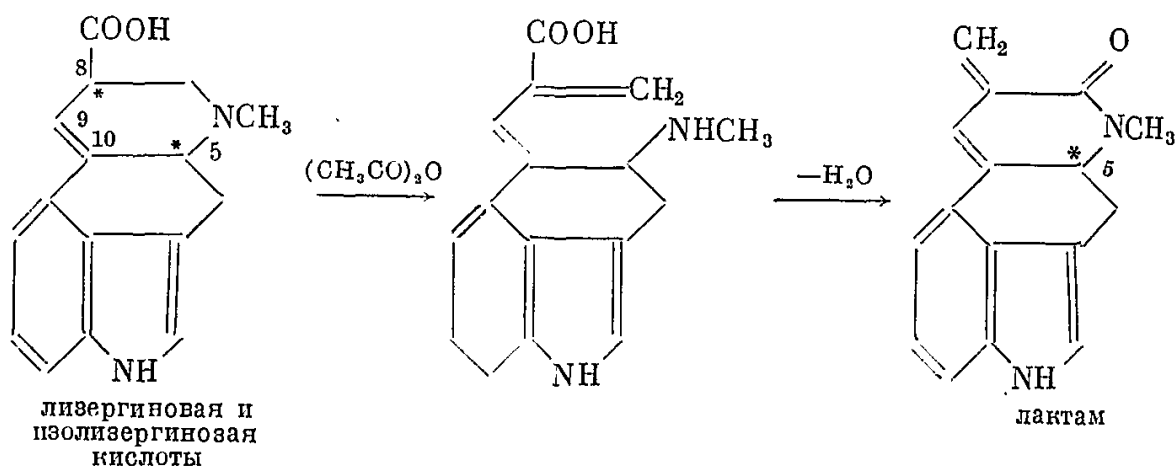
Как мы указывали выше, Джекобс считал, что эти кислоты отличаются между собой разным положением двойной связи. Однако Штоль и сотрудники [17] установили, что в лизергиновой и изолизергиновой кислотах двойная связь занимает одно и то же положение 9—10, и предложили для этих кислот следующую формулу:



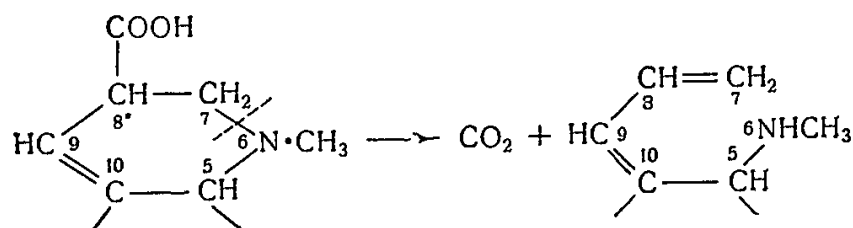
лизергиновая и
изолизергиновая
кислоты

Основанием для этой формулы послужило главным образом то, что обе эти кислоты реагируют, как аминокарбоновые кислоты, у которых при

нагревании с уксусным ангидридом происходит раскрытие кольца D с образованием лактама между вторичной аминогруппой и карбоксиллом



Обе кислоты—лизергиновая и изолизергиновая — дают один и тот же лактам [14]; следовательно, двойная связь должна находиться в одном и том же положении, что согласуется также с результатами декарбоксилирования этих кислот. При декарбоксилировании отщепляется CO_2 и разрывается связь между N_6 и C_7 по схеме

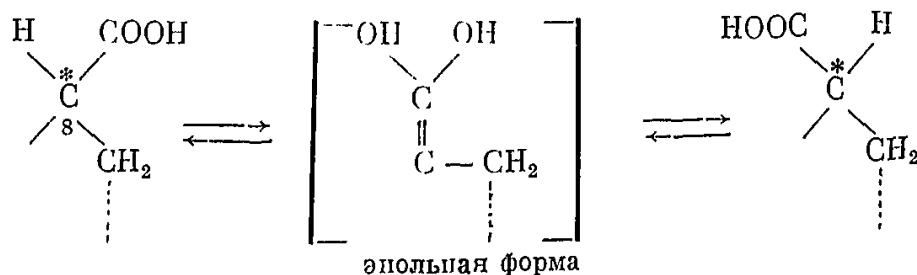


Ультрафиолетовый спектр поглощения показывает, что вновь образовавшаяся связь между C_7 — C_8 является сопряженной со связью C_9 — C_{10} .

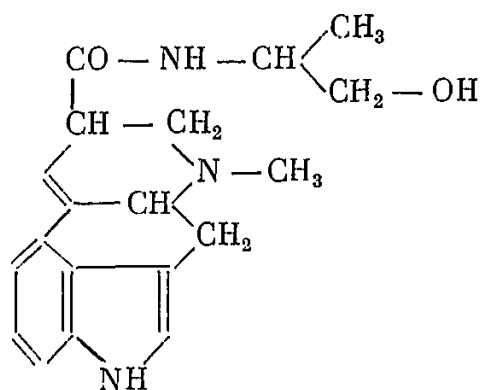
В таком случае в этих кислотах должно быть два асимметрических атома углерода у C_5 — C_8 . Наличие асимметрического атома углерода у C_5 подтверждается тем, что лактам, полученный при нагревании кислот с уксусным ангидридом, представляет собой оптически активное вещество, хотя в нем нет асимметрического центра C_8 ; это исключает наличие двойной связи в положении C_5 — C_{10} [14].

Следовательно, лизергиновая и изолизергиновая кислоты являются диастереоизомерами, и различие их состоит в пространственном расположении заместителей (H и COOH) у C_8 .

Переход лизергиновой кислоты в изолизергиновую можно объяснить энוליризацией карбоксильной группы у C_8 с образованием промежуточного энولات по схеме



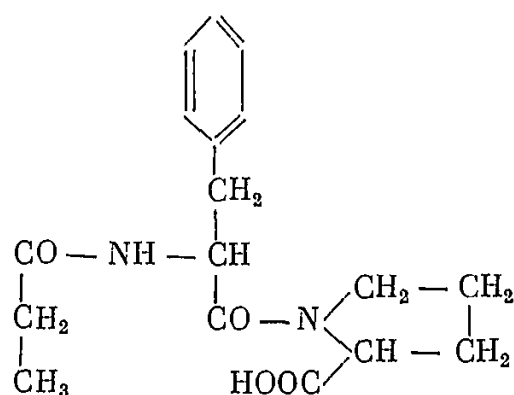
Таким образом, полностью было установлено строение лизергиновой кислоты, а отсюда и строение простейшего алкалоида спорыньи эргометрина (эргобазина).



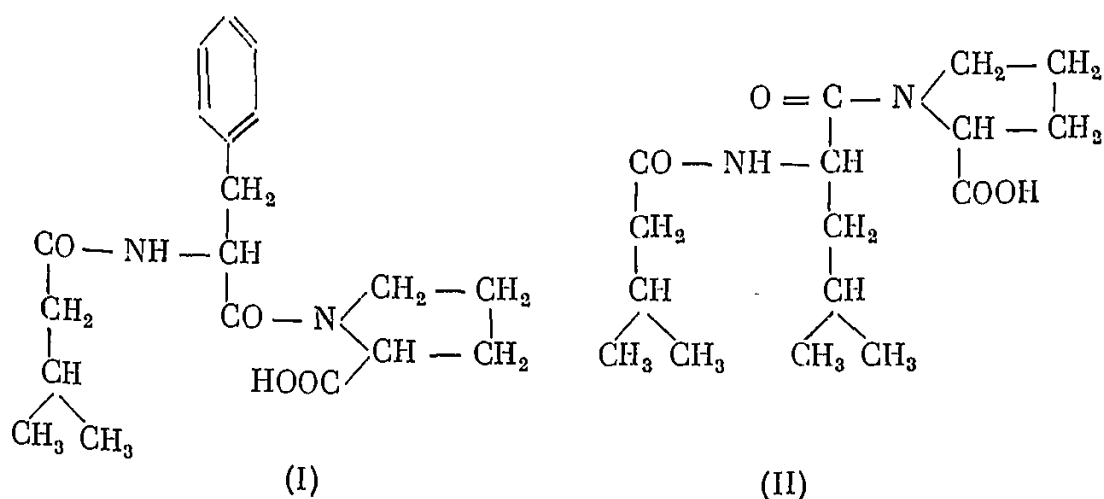
Что касается пептидной части молекулы, то только в последнее время Штолю и сотрудникам [17, 18, 19] удалось отщепить ее целиком, почти из всех алкалоидов спорыньи и полностью установить ее строение.

Строение пептидных звеньев было выяснено и подтверждено синтезом. При нагревании алкалоидов спорыньи и их дигидропроизводных с гидразином происходит разрыв амидокислотной связи между лизергиновой кислотой и полипептидным остатком с образованием азида лизергиновой кислоты и трипептидного соединения, в котором одна из трех аминокислот, дающая при полном щелочном гидролизе кетокислоту (пировиноградную или диметилпировиноградную), восстанавливалась.

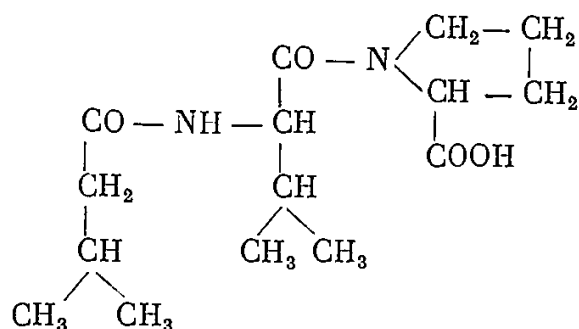
Так, например: из дигидроэрготамина получен пропионил-*l*-фенилаланин-*l*-пролин



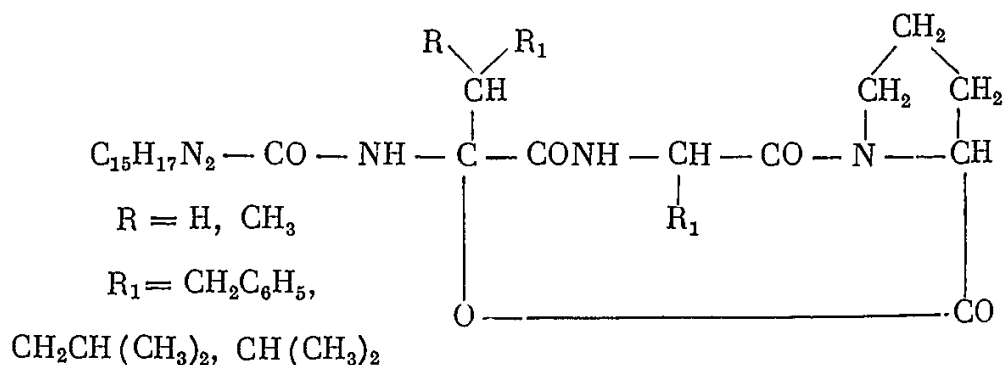
из дигидроэргокристина получен изовалерил-*l*-фенилаланин-*l*-пролин (I),
из дигидроэргокриптина получен изовалерил-*l*-лецил-*l*-пролин (II)



и из эргокорнина был получен изовалерил-*l*-валил-*l*-пролин

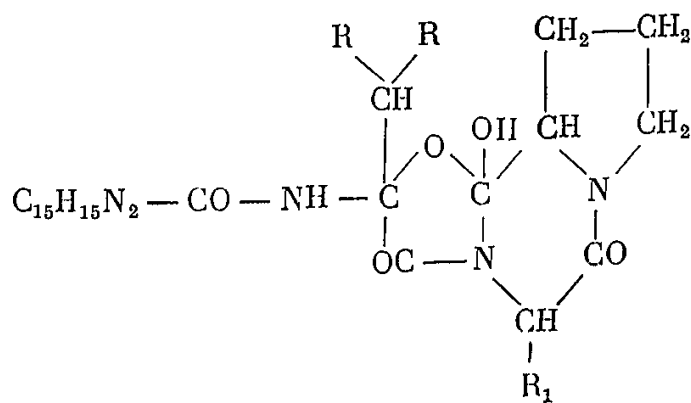


На основании целого ряда данных, на которых мы не можем здесь останавливаться, для алкалоидов спорыньи была предложена следующая формула:

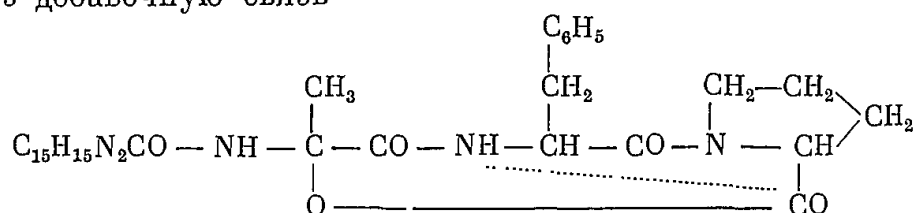


в которой пептидная часть молекулы содержит девятичленное лактонное кольцо; пролин находится на одном конце молекулы, другая аминокислота (фенилаланин, валин или лейцин) расположена между кетокислотой и пролином. Эта формула не вполне объясняла характер связи остатка лизергиновой кислоты с кислотами пептидной части. Кроме того, экспериментально не было доказано, что они являются замещенными α -окси- α -аминокислотами. Не было также точно установлено, что в состав молекулы алкалоидов спорыньи входят кетокислоты — пировиноградная и диметилпировиноградная. Так, например, если предварительно подвергнуть гидрированию алкалоиды спорыньи, то при последующем их гидролизе получают обе кетокислоты в неизменном виде, между тем как в этих условиях они должны были бы восстановиться до α -оксипролина и α -оксивалина.

В последнее время Штоль с сотрудниками [19] на основании изучения продуктов восстановления алкалоидов спорыньи с LiAlH_4 , а также изучения продуктов термического расщепления этих алкалоидов предложили новую формулу для алкалоидов спорыньи

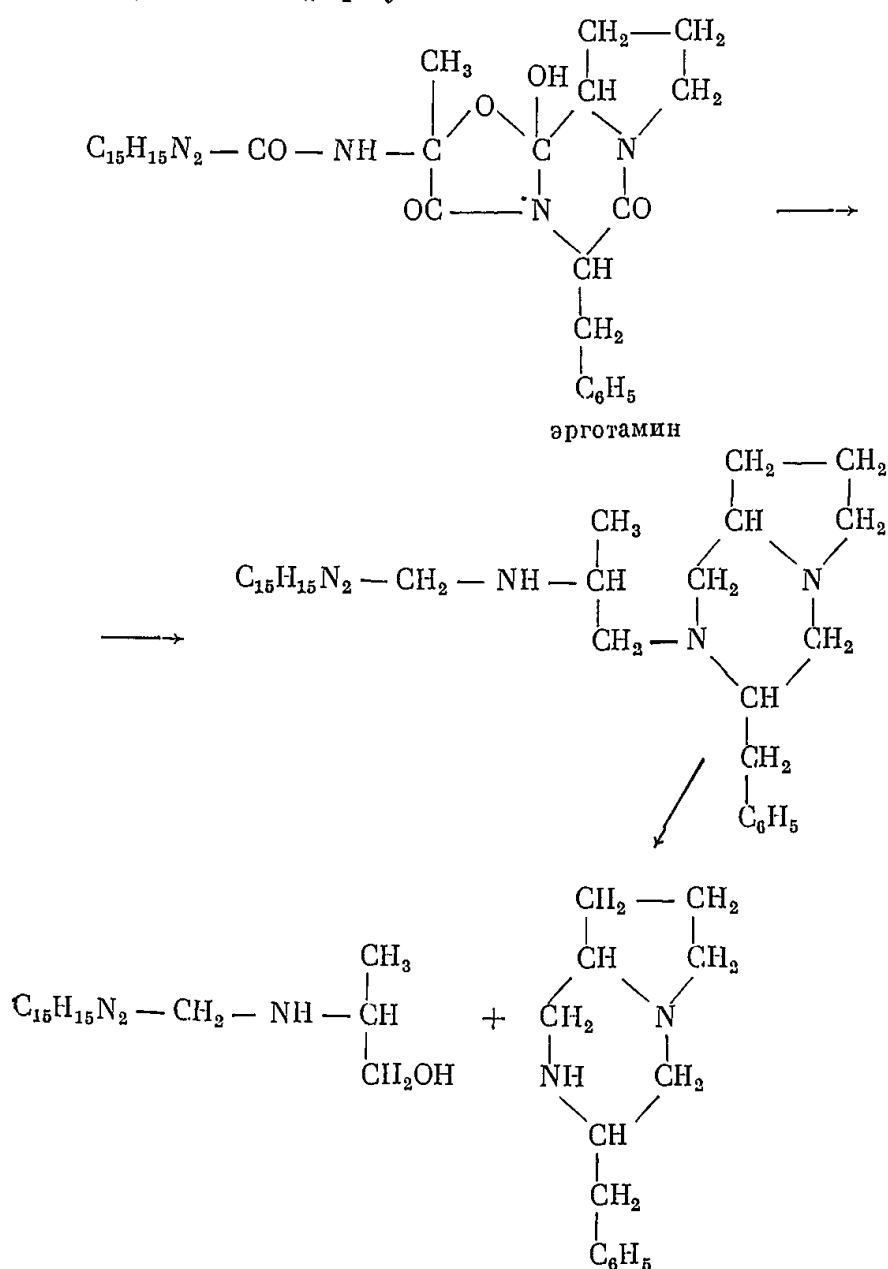


В основу этой формулы положена циклическая дикетопиперазиновая структура пептидной части молекулы¹, отличающаяся от ранее предложенной тем, что вместо девятичленного кольца в ней содержатся шести- и пятичленные кольца. Образование этих колец можно себе представить через добавочную связь



между атомом азота различных аминокислот и атомом углерода карбоксильной группы пролина, как это видно из вновь предложенной формулы.

Продукты восстановления. При восстановлении алкалоидов спорыньи, например эрготамина LiAlH_4 , удалось выделить следующие вещества: полиамины, аминоспирты и производные пиперазина, строение которых выражается следующими формулами:



¹ Впервые циклическая (дикетопиперазиновая) теория строения белковых веществ была выдвинута в 1923 г. Н. Д. Зелцким и В. С. Садиковым.

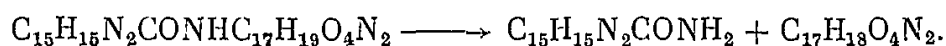
Образование аминоспирта и производного пиперазина подтверждает правильность структурной формулы алкалоидов спорыньи.

Известно, что третичные амиды могут расщепляться LiAlH_4 с образованием альдегида, причем с избытком реактива они восстанавливаются до спирта¹.

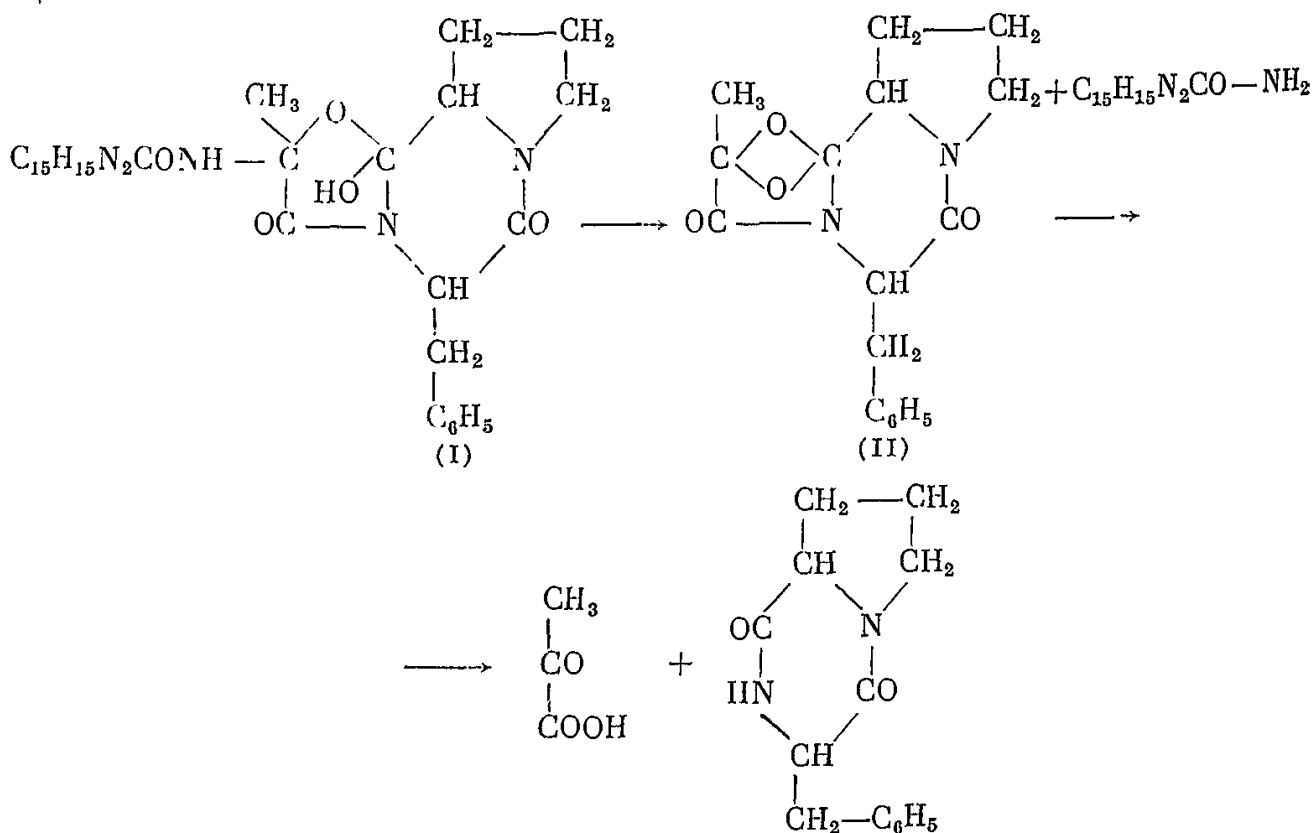
Аналогично происходит и образование аминоспирта и производного пиперазина. Следовательно, этим подтверждается третичный характер азота различных аминокислот пептидной части молекулы.

Строение полиаминов, аминоспиртов и производных пиперазина подтверждено синтезом.

Термическое расщепление. При термическом расщеплении алкалоидов спорыньи образуются амид лизергиновой кислоты и пептидный остаток. Так, например, расщепление эрготамина происходит по следующей схеме:



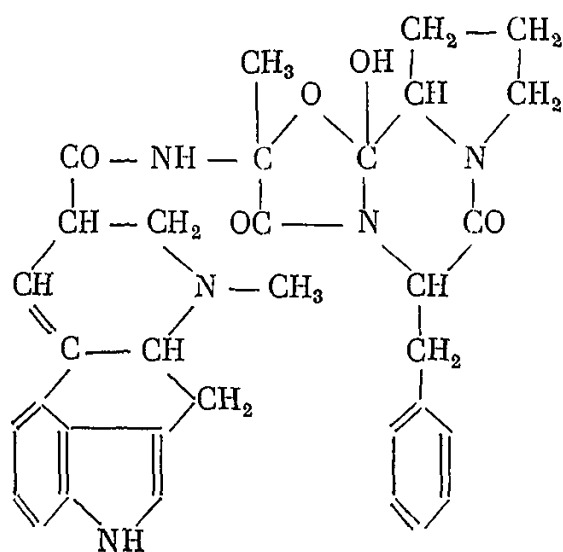
Пептидный остаток — вещество насыщенное; он не содержит ни гидроксильной, ни иминной групп, устойчив к разбавленным кислотам, но неустойчив к щелочам; при действии последних он переходит в α -кетокислоту (пировиноградную) и в дикетопиперазин. Для пептидного осколка, полученного при термическом расщеплении алкалоидов спорыньи, например у эрготамина (I), предложено строение, выраженное формулой (II), хорошо объясняющей образование продуктов его распада при действии щелочи:



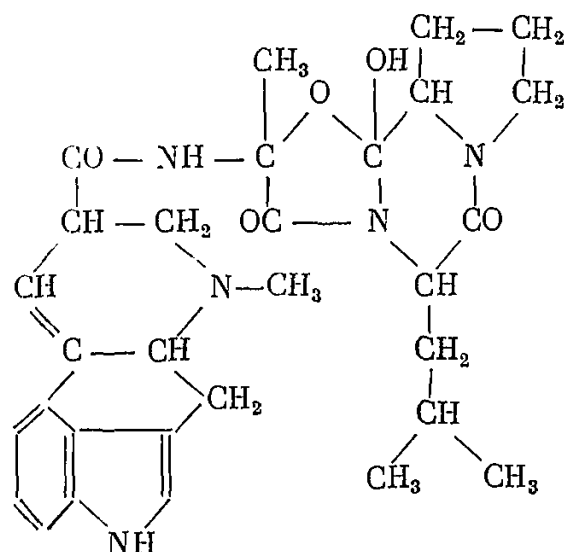
Из новой циклической формулы следует, что подвижный атом водорода гидроксильной группы у углеродного атома карбоксила пролина отщепляется с аминогруппой оксиаминокислоты в виде амида лизергиновой кислоты, тогда как атом кислорода замыкается с углеродным атомом в оксидный цикл.

¹ В качестве примера может служить диэтилаид бензойной кислоты, восстанавливаемый LiAlH_4 до бензильного спирта и диэтиламина.

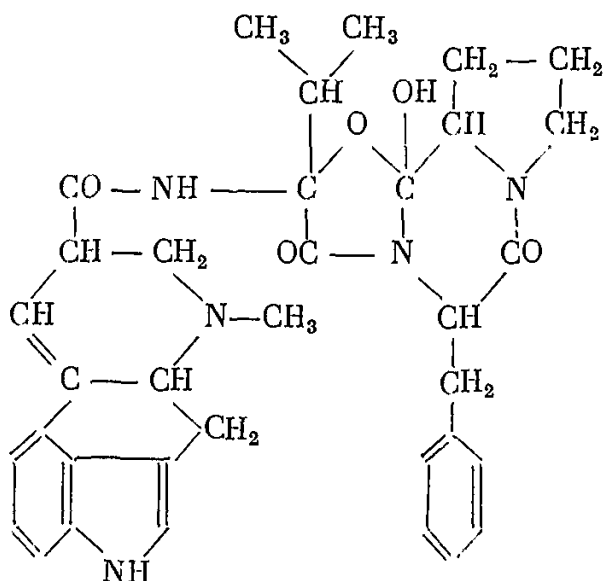
Строение соединения, полученного при термическом расщеплении, подтверждает не только строение пептидной части молекулы алкалоидов спорыньи, но и доказывает наличие α -окси- α -аминогруппировки в неустойчивой оксиаминокислоте, а также и то, что лизергиновая кислота связана с ней амидокислотной связью. Таким образом, был полностью разрешен вопрос о строении алкалоидов спорыньи



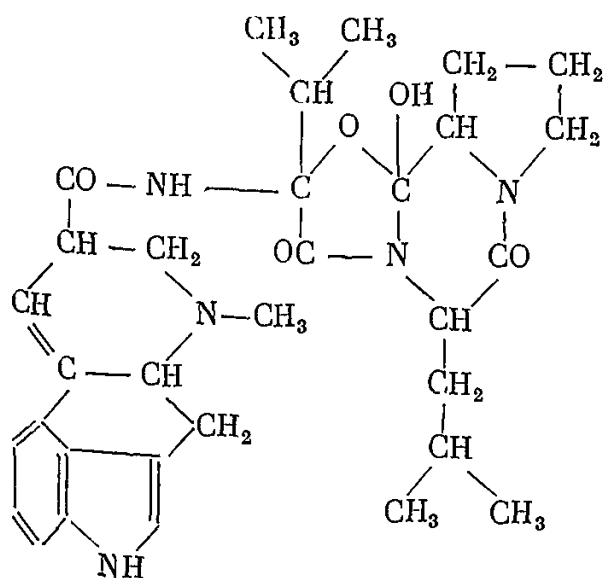
эрготамин



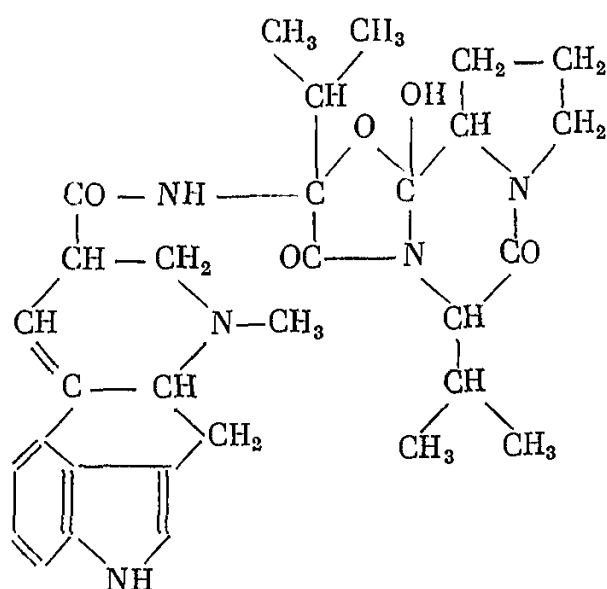
эргозин



эргокристин



эргокриптин



эргокорин

Л и т е р а т у р а

1. S m i t h, T i m m i s. J. Chem. Soc., 1888, 1931 (C., 1931, II, 3489); 763, 1543, 1932 (C., 1932, I, 2957, II, 384); 674, 1934 (C., 1934, II, 1134); Nature (London), 136, 259 (1935) (C., 1936, I, 2099); 137, III, 1075 (1936) (C., 1936, II, 2142).
2. J a c o b s, C r a i g. J. Biol. Chem., 104, 547 (1934) (C., 1934, II, 1134); 106, 393 (1934) (C., 1935, I, 78); 108, 595 (1935) (C., 1935, II, 288); J. Am. Chem. Soc., 57, 373, 960 (1935) (C., 1935, II, 229, 1027); J. Biol. Chem., 110, 797, 521 (1935) (C., 1935, II, 2820); 113, 759, 767 (1936) (C., 1936, II, 797, 798); III, 455 (1935) (C., 1936, I, 2098).
3. A. S t o l l. C. r., 200, 1680 (1935) (C., 1935, II, 856); Science (N. Y.), 82, 415 (1935) (C., 1936, I, 2160); Bl. Sc. Pharm., 42, 257 (1935) (C., 1936, I, 2099).
4. M. T h o m p s o n. J. Am. Pharm. Assoc., 24, 24 (1935) (C., 1935, II, 878), 24, 748 (1935) (C., 1936, I, 4166).
5. K ü s s n e r. Mercks Jahresber., 47, 5 (1934) (C., 1935, I, 1398); Arch. Pharm., 272, 503 (1934) (C., 1934, I, 3221).
6. E. C. K l e i d e r e r. J. Am. Chem. Soc., 57, 2067 (1935) (C., 1935, II, 3777).
7. K h a r a s c h. J. Am. Soc., 57, 956 (1935) (C., 1935, II, 1182).
8. H. W. D u d l e y. J. Am. Chem. Soc., 57, 2009 (1935) (C., 1935, II, 3777); Brit. med. Journ., 520 (1935), (C., 1935, II, 1208).
9. K h a r a s c h, K i n g, S t o l l, T h o m p s o n. Nature (London), 137, 403 (1936) (C., 1936, II, 1937).
10. A. S t o l l, A. H o f m a n n. Helv. Chim. Acta, 26, 1570 (1943).
11. A. S t o l l, A. H o f m a n n, B. B e c k e r. Helv. Chim. Acta, 26, 1602 (1943).
12. U h l e, W. J a c o b s. J. Org. Chem., 10, 76 (1945).
13. W. J a c o b s, L. K r a i g. Helv. Chim. Acta, 30, 163 (1947).
14. A. S t o l l, A. H o f m a n n, F. T r o x l e r. Helv. Chim. Acta, 32, 506 (1949).
15. A. S t o l l, J. R u t s c h m a n n. Helv. Chim. Acta, 33, 67 (1950).
16. A. S t o l l, J. R u t s c h m a n n, S c h l i e n t z. Helv. Chim. Acta, 33, 375 (1950).
17. A. S t o l l, A. H o f m a n n. Helv. Chim. Acta, 33, 1705 (1950).
18. A. S t o l l, T. P e t r z i l k a, B. B e c k e r. Helv. Chim. Acta, 33, 57 (1950).
19. A. S t o l l, A. H o f m a n n, T. P e t r z i l k a. Helv. Chim. Acta, 34, 1544 (1951).

Фармакологические свойства и применение в медицине

Алкалоиды эрготаминовой и эрготоксиновой групп — эрготоксин (эргокристин, эргокриптин, эргокорнин), эрготамин и эргозин — обладают способностью вызывать сокращение гладкой мускулатуры кровеносных сосудов, зрачка и, особенно, матки. Из-за сильного сужения кровеносных сосудов они могут вызвать нарушение питания тканей и гангрену. Характерная особенность этой группы алкалоидов заключается также в их способности уменьшать или даже извращать действие на организм адреналина и препятствовать проведению к органам первых импульсов, поступающих по симпатическим нервам.

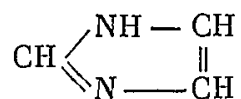
Эргометрин (эргобазин) по способности вызвать сокращение матки превосходит алкалоиды эрготаминовой группы: он меньше влияет на кровеносные сосуды и не извращает действия адреналина.

Алкалоиды спорыньи в связи с влиянием на мускулатуру матки имеют применение в акушерско-гинекологической практике для остановки кровотечений и ускорения сокращения матки в послеродовом периоде. В связи с особенностями влияния на симпатическую нервную систему и способностью извращать действие адреналина алкалоиды первой группы в последнее время стали применяться для лечения гипертонии. Наиболее широко для этой цели применяются дигидроэрготамин и дигидроэргокорнин.

ОТДЕЛ СЕДЬМОЙ

ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА

Производные имидазола (глиоксалина)



встречаются среди алкалоидов сравнительно редко. К этому ряду относятся только пилокарпин и его аналоги (из *Pilocarpus Jaborandi* Holms.) и эрготионеин, выделенный из спорыньи (*Secale cornutum*).

1. ПИЛОКАРПИН $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$

Листья африканского растения *Pilocarpus Jaborandi* и других видов, например: *P. microphyllus* Stapf, *P. spicatus* (St. Hil.), *P. pennatifolius* Lemaire, содержат довольно значительное количество смеси алкалоидов, главным из которых является пилокарпин. Последний был впервые выделен французским химиком Арди в 1895 г. После него изучением алкалоидов *Pilocarpus* занимались многие исследователи, главным образом Джоветт и Пайман в Англии и Пиннер в Германии, которым удалось установить его строение. Синтез пилокарпина был осуществлен в СССР в 1933 г. Н. А. Преображенским и сотрудниками.

В настоящее время установлено, что в *Pilocarpus* содержатся следующие алкалоиды:

1. Пилокарпин $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$.
2. Изопилокарпин $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$.
3. Пилокарпидин $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_2\text{N}_2$.
4. Пилозин $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2$.
5. Псевдопилокарпин (?).
6. Псевдояборин (?).

Физические свойства

Пилокарпин — кристаллизуется в иглах, темп. пл. 34° . Его трудно получить в кристаллическом виде; обычно он получается в виде густого масла; легко растворим в воде, в спирте и хлороформе, трудно растворим в эфире и петролейном эфире; темп. кип. 260° (5 мм), $[\alpha]_D = +100,5^\circ$ (CHCl_3).

Дает ряд кристаллизующихся солей. В медицине применяется его хлоргидрат $C_{11}H_{16}O_2N_2 \cdot HCl$ — призмы, темп. пл. $204-205^\circ$, $[\alpha]_D = +91,7^\circ$. Нитрат $C_{21}H_{16}O_2N_2 \cdot HNO_3$ — призмы, темп. пл. 178 , $[\alpha]_D = +82,9^\circ$, легко растворим в воде, трудно в спирте. Характерен также пикрат, кристаллизующийся в желтых иглах, темп. пл. $159-160^\circ$.

Изопилокарпин — густое бесцветное масло. Легко растворим в воде, спирте и хлороформе; темп. кип. 261 (10 мм), $[\alpha]_D = +42,8^\circ$. Нитрат $C_{11}H_{16}O_2N_2 \cdot HNO_3$ имеет темп. пл. 159° , $[\alpha]_D = +35,68^\circ$, хлоргидрат $C_{11}H_{16}O_2N_2 \cdot HCl$ — темп. пл. 127° (или 159° безводн.).

Пилокарпидин — густое масло, растворимое в воде; $[\alpha]_D = +81,3^\circ$. Дает хорошо кристаллизующиеся соли. Нитрат $C_{10}H_{14}O_2N_2 \cdot HNO_3$; бесцветные призмы, темп. пл. 137° и $[\alpha]_D = +73,2^\circ$.

Пилозин кристаллизуется из спирта в крупных табличках, темп. пл. 187° , $[\alpha]_D = +39,9^\circ$ (C_2H_5OH); трудно растворим в холодной воде, легко в горячем спирте, очень мало растворим в эфире, бензоле, хлороформе и ацетоне. Дает хорошо кристаллизующиеся соли. Сульфат $(C_{16}H_{18}O_3N_2)_2 \cdot H_2SO_4$, темп. пл. $194-195^\circ$, $[\alpha]_D = +21^\circ$.

Псевдопилокарпин — бесцветное масло, дающее нитрат, темп. пл. 142 , и хлоргидрат, темп. пл. 198° . Оптически неактивен.

Псевдояборин — аморфная масса. Нитрат — бесцветные листочки, темп. пл. 158° , а хлоргидрат — иглы, темп. пл. 222° . Оптически неактивен.

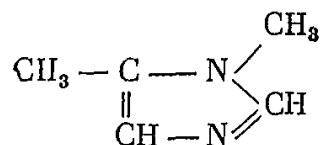
Химические свойства и строение

Пилокарпин и изопилокарпин $C_{11}H_{16}O_2N_2$ — эти алкалоиды являются двугретичными основаниями и имеют одну N-метильную группу. Оба алкалоида очень близко связаны между собой; при действии спиртовой щелочи пилокарпин изомеризуется в изопилокарпин. То же самое происходит и при нагревании хлоргидрата пилокарпина до температуры плавления. Все их реакции совершенно одинаковы, почему в настоящее время оба алкалоида и считаются стереоизомерами.

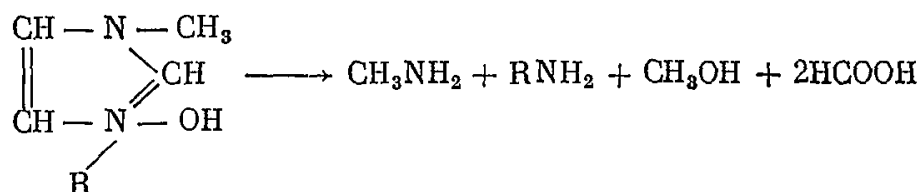
Строение пилокарпина было установлено путем его окисления или путем перегонки с известью.

При окислении перманганатом пилокарпин и изопилокарпин дают две безазотистые кислоты: пилоповую $C_7H_{10}O_4$ и гомопилоповую $C_8H_{12}O_4$. Кроме того, образуется небольшое количество метилмочевины $NH_2 - CO - NH - CH_3$, аммиак, метиламин и CO_2 .

С другой стороны, при нагревании изопилокарпина с натронной известью было получено основание ряда имидазола, которое удалось идентифицировать с 1,5-диметилимидазолом

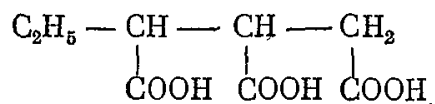


Далее, иодалкилаты пилокарпина и изопилокарпина оказались очень неустойчивыми по отношению к щелочам. При действии щелочей они легко распадаются с отщеплением метиламина и второго амина, имеющего тот же радикал, который был введен в галоидалкилат; кроме того, образуется пилоповая кислота. Это поведение совершенно аналогично поведению галоидалкилатов имидазола, которые при действии щелочей тоже распадаются по схеме

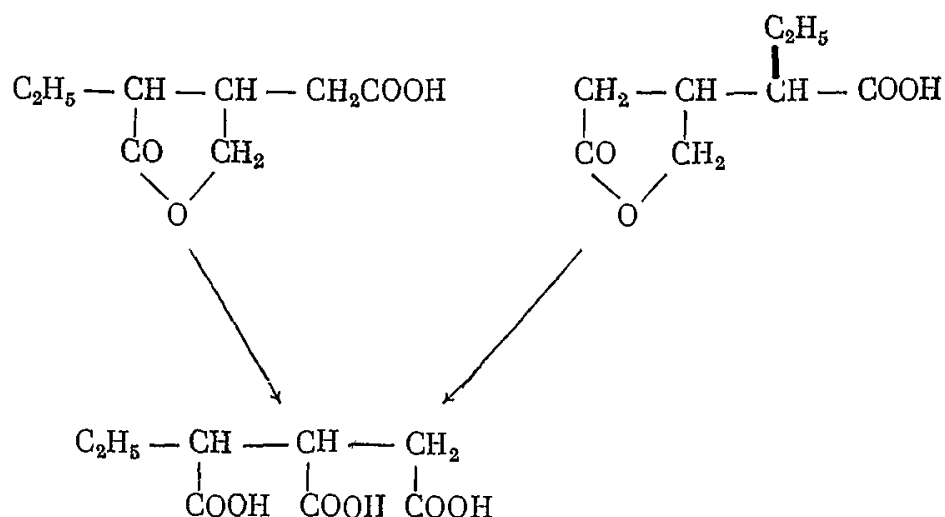


Все это говорит в пользу того, что пилокарпин построен из пилоповой кислоты (или гомопилоповой) и 1-метилимидазола.

Некоторое указание на строение гомопилоповой кислоты было получено при сплавлении ее со щелочью. При этом образуется этилтрикарбаллиловая кислота

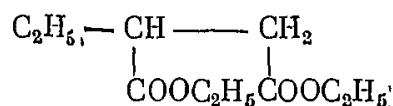


Так как гомопилоповая кислота является лактонокислотой, то очевидно, что этилтрикарбаллиловая кислота получилась путем раскрытия лактонного кольца и окисления спиртовой группы CH_2OH в карбоксильную. Поэтому для гомопилоповой кислоты мыслимы две структуры:

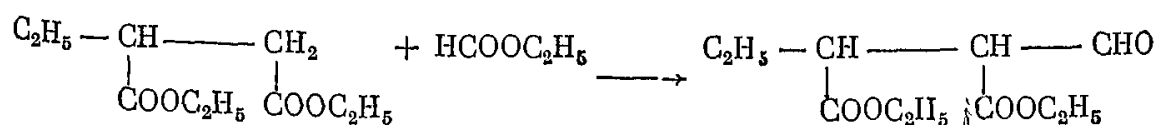


Окончательное выяснение строения пилоповой и гомопилоповой кислот было сделано путем синтеза А. Е. Чичибабиним и Н. А. Преображенским [1] в 1930 г., а позже в 1937 г. Деем [2].

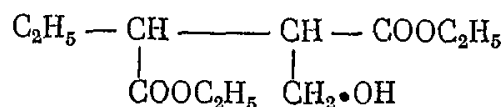
Синтез пилоповой кислоты. Эфир этилянтарной кислоты



конденсируется с эфиром муравьиной кислоты с образованием эфира формилэтилянтарной кислоты

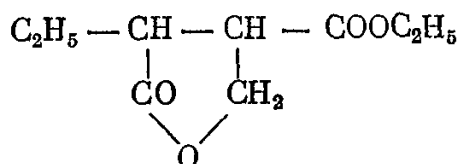


При восстановлении амальгамой алюминия этот эфир дает эфир соответствующей спиртокислоты¹

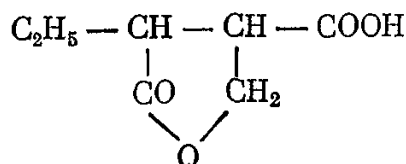


¹ В действительности при этом получается смесь стереоизоморфных эфиров, которые могут быть разделены дробной перегонкой и вымораживанием.

При нагревании этот эфир отщепляет одну молекулу C_2H_5OH и образует эфир лактонокислоты

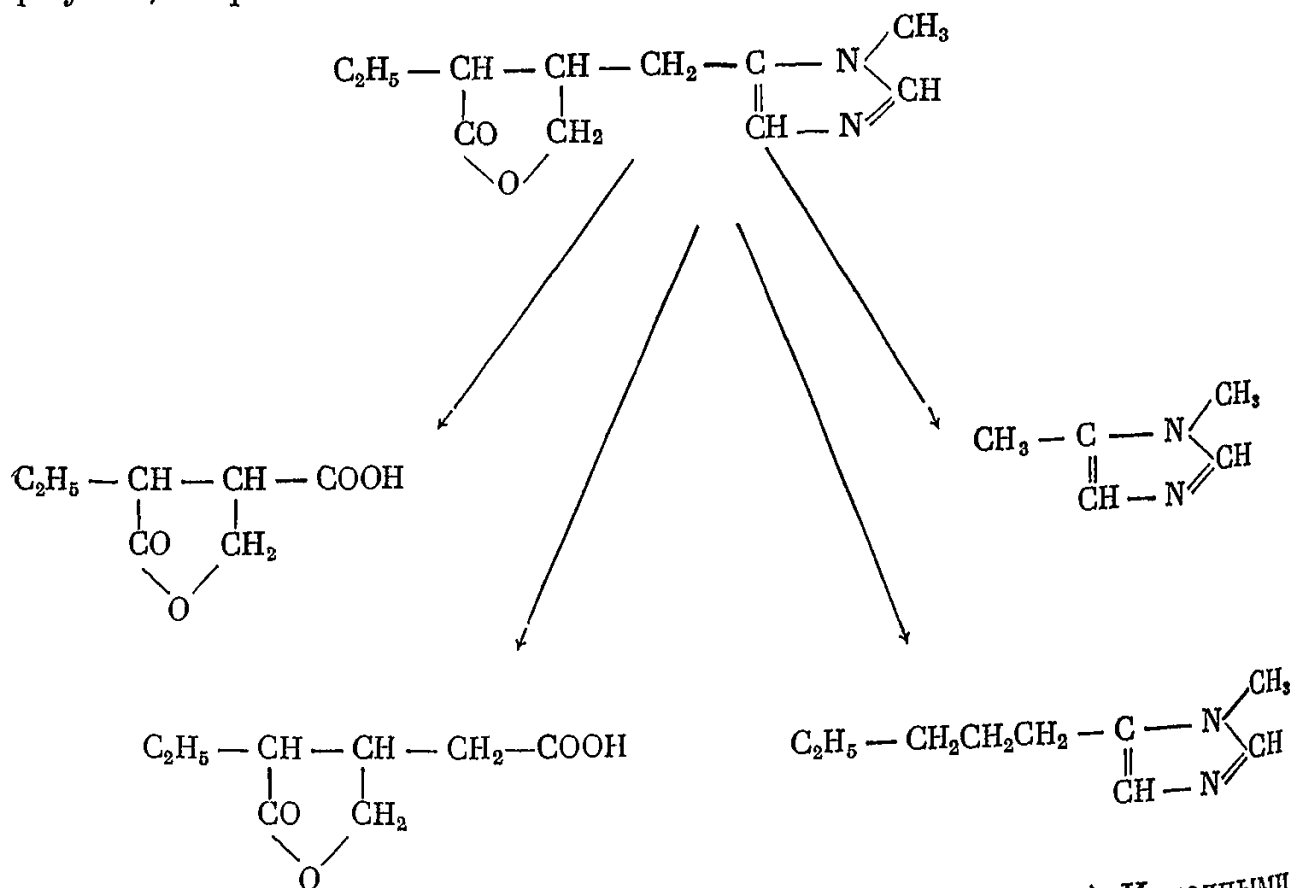


дающий при омылении кислоту

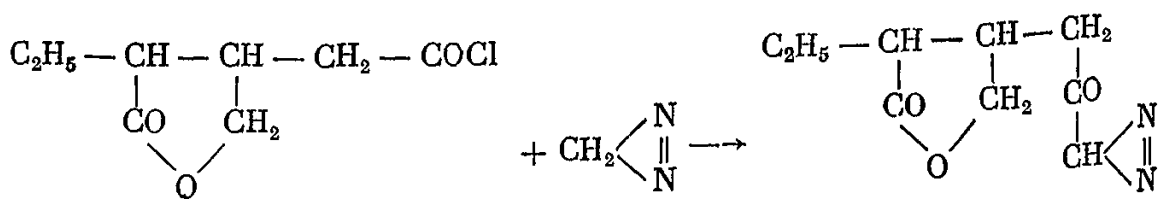


При расщеплении на оптически активные формы (при помощи стрихниновой соли) была получена кислота, темп. пл. 105° , $[\alpha]_D = +58,06^\circ$, идентичная с пилоповой кислотой, полученной из изопилокарпина при окислении перманганатом.

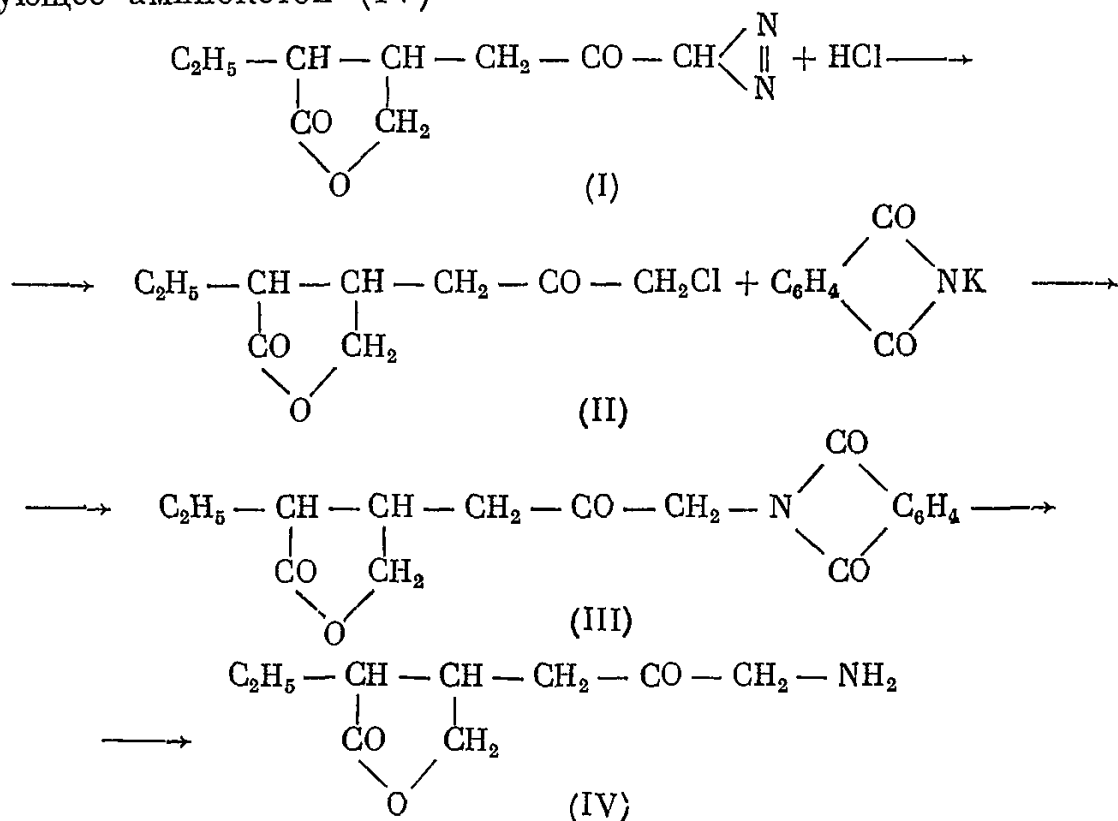
Так как при перегонке пилокарпина с известью кроме 1,5-диметилимидазола был получен также 1-метил-5-амилимидазол (полученный синтетическим путем), то строение алкалоида должно выражаться следующей формулой, хорошо объясняющей его распад:



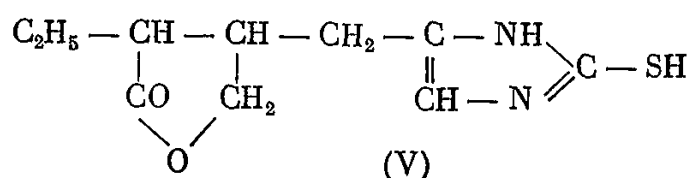
Синтез пилокарпина (Н. А. Преображенский и сотрудники). Исходными продуктами для синтеза пилокарпина и изопилокарпина служили гомопилоповая и стереоизомерная с ней гомоизопилоповая кислота. Хлорангидриды этих кислот (получаемые действием $SOCl_2$) дали с диазометаном диазометилпилопилкетоны (I)



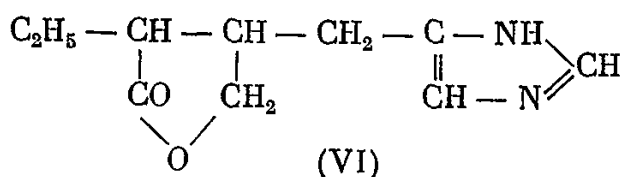
Последние образуют с HCl соответствующие хлоркетоны (II), дающие с фталымидкалием соответствующее производное (III), при омылении образующее аминокетон (IV)



Для превращения аминокетона (IV) в имидазольное производное была использована общая реакция синтеза таких колец: действие роданистого калия на аминокетон¹ с образованием меркаптанового производного (V)

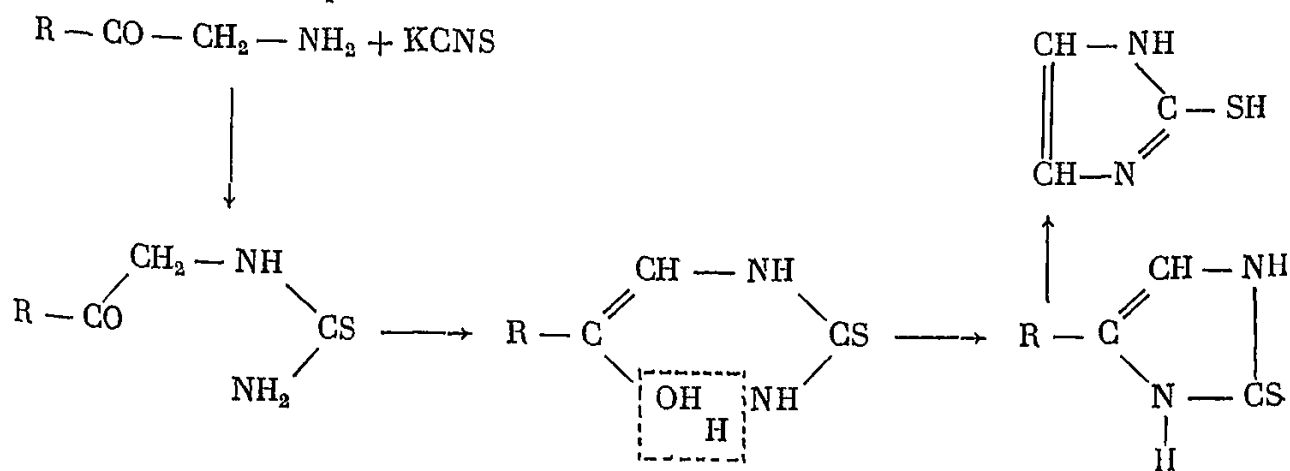


Окисляя полученное меркаптановое соединение (V) азотной кислотой, удается отщепить группу SH и получить 5-гомопилопилметиylimидазол (VI)

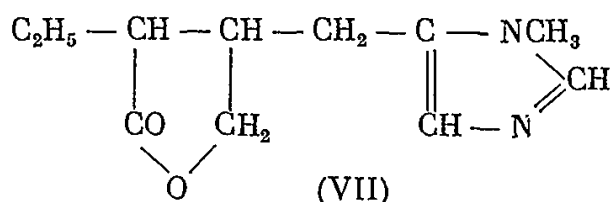


идентичный с природным пилокарпидином.

¹ Эта реакция протекает по схеме

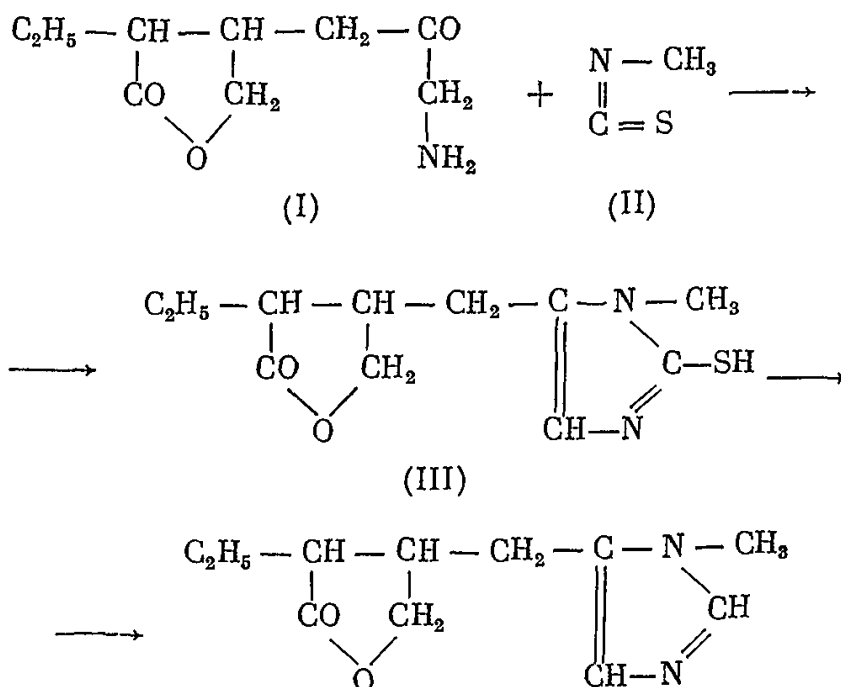


Метилированием последнего легко перейти к пилокарпину (VII)



Реакция была проведена как с гомопилоповой, так и с гомоизопилоповой кислотой и привела к четырем алкалоидам: пилокарпидину, изопилокарпидину, пилокарпину и изопилокарпину.

В последнее время Н. А. Преображенским и сотрудниками [4] реакция получения дизамещенных имидазолов была видоизменена: роданистый калий в этой реакции был заменен алкилтиоизоцианатом. Так, например, был разработан метод конденсации аминометилгомопипил-4-этилкетона (I) с метилтиоизоцианатом (II), который привел к получению 2-меркаптопипилокарпина (III). Удалением меркаптогруппы при действии окислителей были получены пилокарпин и изопилокарпин по следующей схеме:

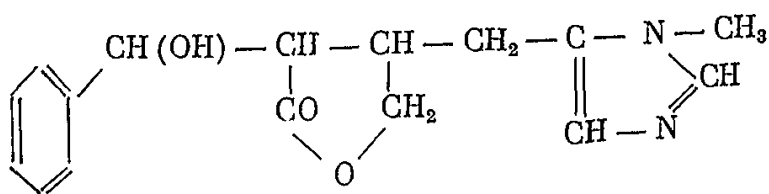


Ранее разработанные методы алкилирования пилокарпидинов давали смесь метилированных у разных атомов азота изомеров 1,5 и 1,4, тогда как по указанному выше методу получаются только 1,5-производные.

Этим методом был получен также ряд аналогов пилокарпина.

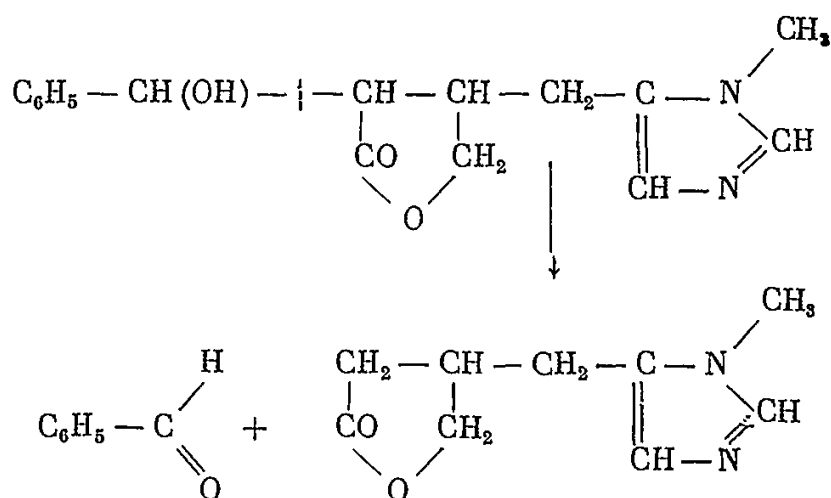
Строение пилосина. Пилосин (или карполин) имеет состав $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{O}_3\text{N}_2$. Он содержит, подобно пилокарпину, имидазольное и лактонное кольца, но, кроме того, фенильную группу, так как при окислении его азотной кислотой получается между прочим и бензойная кислота, а при перегонке с KOH получаются бензальдегид и основание $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_2\text{N}_2$, названное пилосинином и очень похожее по своим свойствам на пилокарпин. Пилосин очень легко отщепляет 1 молекулу воды и дает ангидропилосин $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{O}_2\text{N}_2$.

На основании этих данных пилосину дается строение



которое было подтверждено синтезом пилосинина, полученного при распаде пилосина.

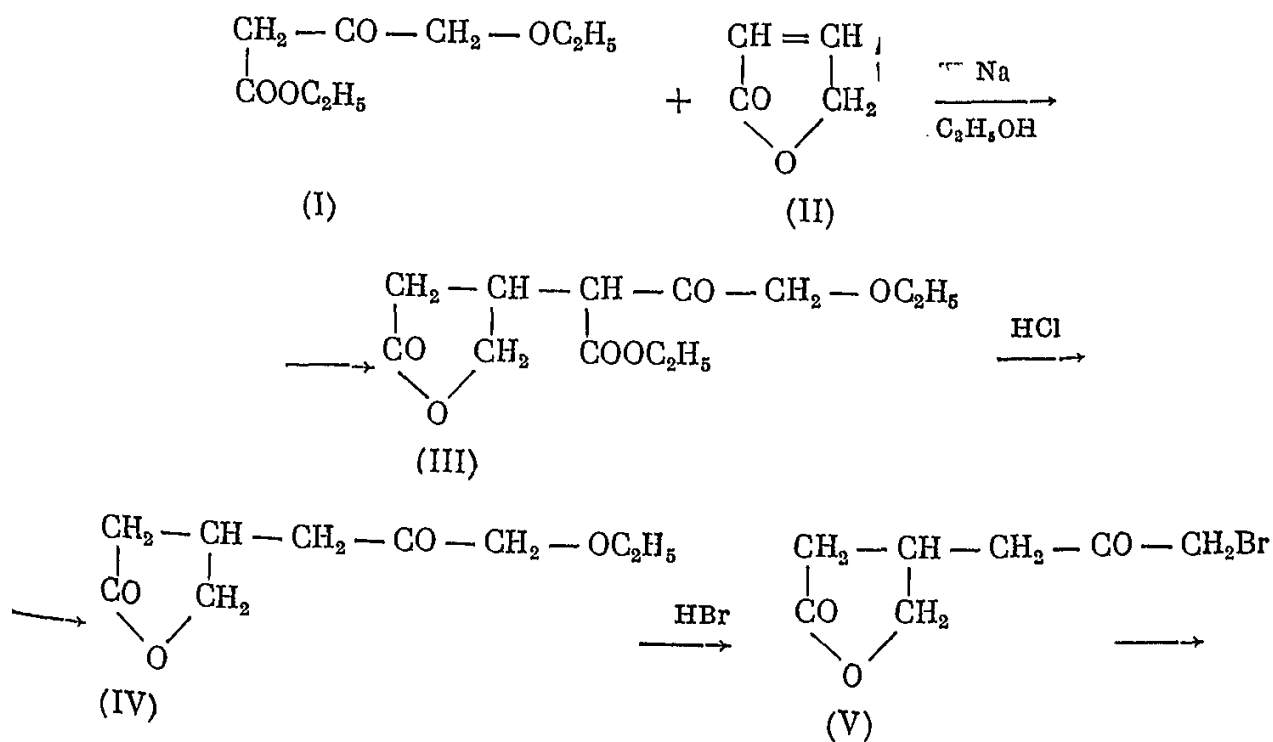
Распад его на бензальдегид и пилозидин выражается схемой

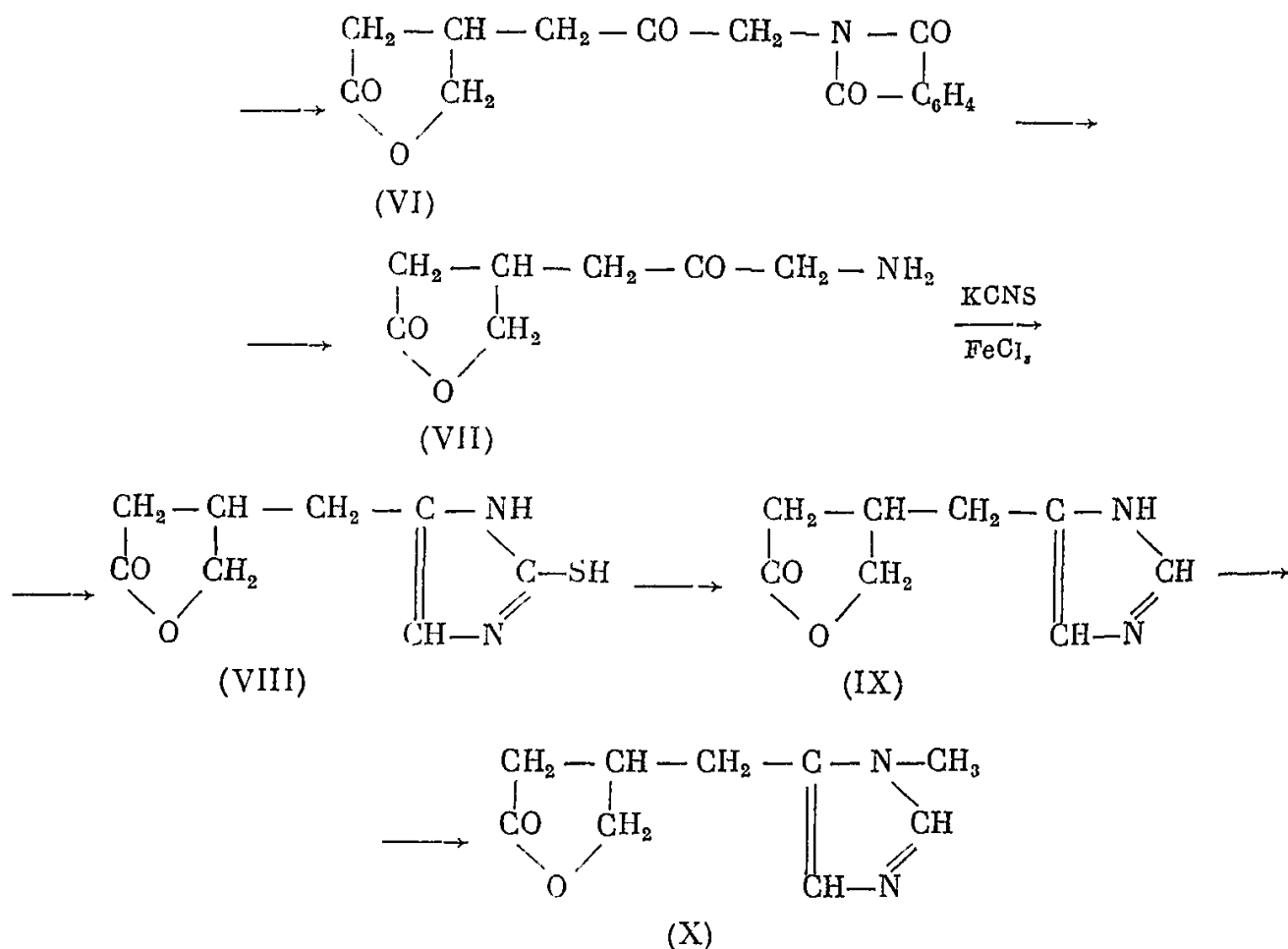


Синтез пилозинина. Первый синтез пилозинина был проведен А. М. Поляковой, В. А. и Н. А. Преображенскими [5] аналогично синтезу пилокарпина. Различие их заключалось в том, что исходным веществом при проведении синтеза пилозинина был этиловый эфир янтарной кислоты вместо эфира этил-янтарной кислоты в синтезе пилокарпина.

Второй синтез пилозинина был осуществлен Н. А. Дрямовой, С. И. Завьяловым и Н. А. Преображенским [6] конденсацией γ -этоксиацетоуксусного эфира (I) с α, β -бутенолидом (II) в присутствии натрийалкоголята. Полученный α -бутиролактон- γ -этоксиметилацетоуксусный эфир (III) при омылении нагреванием с разбавленной соляной кислотой образует этоксиметилгомопилозонилкетон (IV). Последний действием HBr был переведен в бромметилгомопилозонилкетон (V), идентифицированный в виде фталимидного производного (VI), дающего при омылении аминометилгомопилозонилкетон (VII), переходящий при действии роданистого калия в меркаптановое производное (VIII).

При окислении меркаптанового производного получается пилосинидин (IX), переходящий при метилировании в пилосинин (X)





В 1947 г. А. Г. Натрадзе и Е. Е. Михлиной [7] был описан синтез изо-пропилпилозинина.

О строении псевдояборина и псевдопилокарпина в настоящее время ничего еще неизвестно.

Л и т е р а т у р а

Из обширной литературы по пилокарпину помещаем только работы, касающиеся синтеза этого алкалоида.

1. А. Е. Чичибабин, Н. А. Преображенский. Бер., 63, 460 (1930).
2. Deu. J. Chem. Soc., 1057 (1937).
3. Н. А. Преображенский и сотр. Бер., 66, 1536, 1187, 1541 (1933); 67, 710 (1934); 68, 844, 47, 850; 69, 1314 (1936).
4. Н. А. Преображенский, М. Е. Маурит, Г. В. Смирнова. Докл. АН СССР, 81, 613 (1951).
5. А. М. Полякова, В. А. Преображенский, Н. А. Преображенский. Журн. общ. химии, 9, 1402 (1939).
6. Н. А. Дрямова, С. И. Завьялов, Н. А. Преображенский. Журн. общ. хим., 18, 1733 (1948).
7. А. Г. Натрадзе, Е. Е. Михлина. Журн. общ. химии, 17, 1718 (1947).

Фармакологические свойства и применение в медицине

Наиболее характерным свойством пилокарпина является его возбуждающее действие на деятельность многих желез (потовых, слюнных и др.), обусловливаемое возбуждением периферических окончаний отделительных нервов. На зрачок пилокарпин действует сужающе с одновременным понижением внутриглазного давления. Пилокарпин применяется для усиления деятельности потовых и слюнных желез, при водянке на почве нефрита, при некоторых отравлениях (ртутью или свинцом) и др. Главное же его применение — это использование в глазной практике его миотических свойств, а также его способности уменьшать внутриглазное давление (при глаукоме и других заболеваниях).

2. ЭРГОТИОНЕИН $C_9H_{15}O_2N_3S$

Эрготионеин находится (в количестве около 0,1 %) в спорынье (*Secale cornutum*), из которой он был выделен Танрэ.

Физические свойства

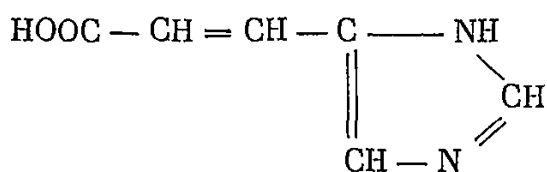
Эрготионеин кристаллизуется из воды в бесцветных листочках, содержащих две молекулы H_2O . Очень легко растворим в горячей воде и в разбавленном спирте; трудно растворим в абсолютном спирте, метаноле и ацетоне; нерастворим в эфире, хлороформе и петролейном эфире; темп. пл. 290° , $[\alpha]_D = +110^\circ$.

Химические свойства и строение

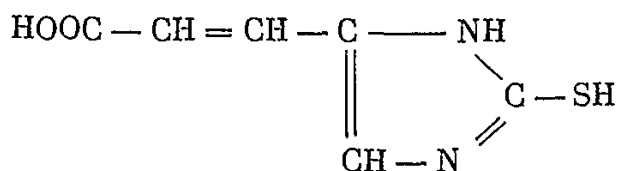
Эрготионеин — слабое однокислотное основание, дающее хорошо кристаллизующиеся соли, например хлоргидрат $C_9H_{15}O_2N_3S \cdot HCl + 2H_2O$, темп. пл. 250° .

При нагревании с крепкой щелочью эрготионеин распадается на три-метиламин и кислоту $C_6H_6O_2NS$.

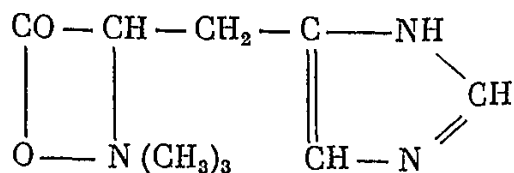
Последняя при окислении азотной кислотой дает β -имидазолакриловую кислоту



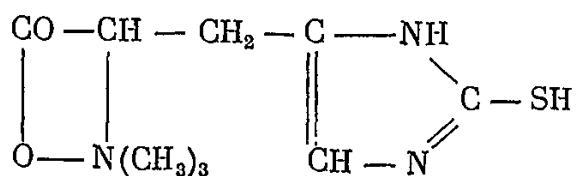
Кислота $C_6H_6O_2NS$ является ее тиопроизводным



С другой стороны, при слабом окислении эрготионеина бромом или хлорным железом происходит отщепление серы и образование β -имидазол-4-пропиобетайна

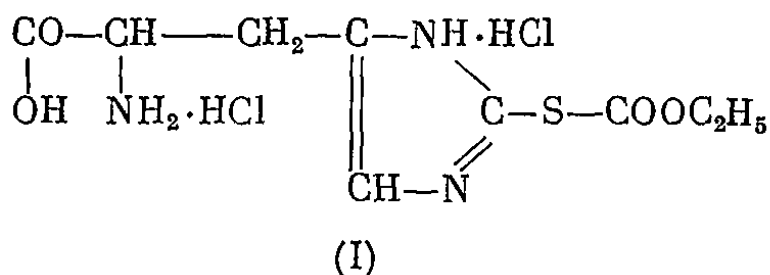


Эти реакции показывают, что эрготионеин является тиопроизводным имидазол-пропиобетайна



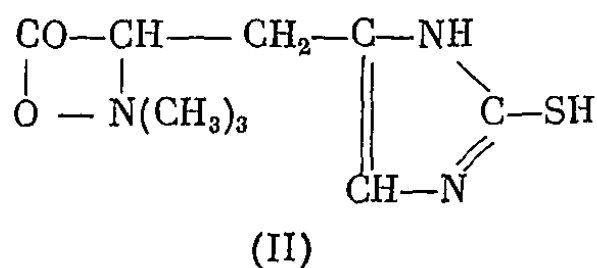
Эта формула вполне объясняет указанные выше превращения эрготионеина и была подтверждена синтезом.

Синтез эрготионеина [1]. При обработке тиолгистидина хлормуравьиным эфиром получается 2-S-карбэтоксигистидиндихлоргидрат (I)



в котором атом серы защищен легко удаляемой карбэтокси-группой.

Метилированием (I) при помощи CH_3J и действием окиси серебра получают серебряный комплекс-2-S-карбэтоксигистидинбетаин, при нагревании которого с 3 н. HCl происходят гидролиз и декарбоксилирование с образованием эрготионеина (II)



Синтетический эрготионеин не отличается от природного.

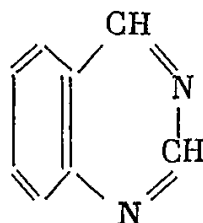
Л и т е р а т у р а

1. H. H e a t h, A. L a w s o n, C. R i m i n g t o n. Nature, 166, 106 (1950).

ОТДЕЛ ВОСЬМОЙ

ПРОИЗВОДНЫЕ ХИНАЗОЛИНА

К группе производных хиначолина



относится всего один алкалоид — пеганин (или вазицин), открытый в двух растениях *Peganum Harmala* L. и *Adhatoda vasica* Nees., принадлежащих к двум разным семействам.

Интересно, что в *Peganum Harmala* пеганин находится вместе с гармином и гармалином, не имеющим и по структуре ничего общего с этим новым алкалоидом. Строение пеганина в настоящее время полностью выяснено, и он даже получен синтетически.

ПЕГАНИН $C_{11}H_{12}ON_2$ (ВАЗИЦИН)

Пеганин был найден в 1929 г. и исследовался в 1934 г. Шпетом [1]. Он был получен из маточников после выделения гармина и гармалина из семян *Peganum Harmala* (сем. парнолистниковых—*Zygophyllaceae*). В 1936 г. из этого же растения пеганин выделили Розенфельд и Колесников [2].

С другой стороны, из растения *Adhatoda vasica* (сем. *Acanthaceae*) Гхозе, Кришна [3, 4], Наранг и Раи [5] (1932) выделили алкалоид, названный ими вазицином и имеющий тот же состав $C_{11}H_{12}ON_2$.

Сравнивая препараты, полученные из обоих растений, Шпет нашел, что оба алкалоида идентичны.

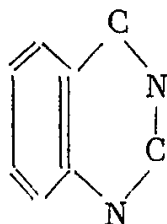
Физические свойства

Пеганин возгоняется в вакууме в виде бесцветных кристаллов, темп. пл. 208—210°. Оптически активен; $[\alpha]_D = -254^\circ$ [6]. Легко растворим в метиловом и этиловом спиртах и хлороформе, труднее в эфире, бензоле и ацетоне.

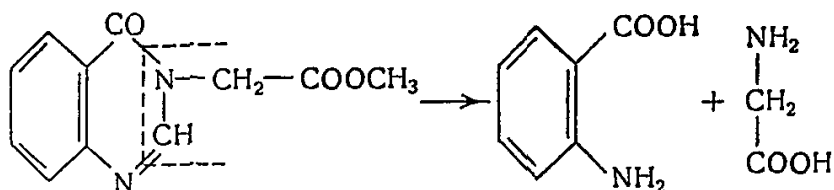
Химические свойства и строение

Пеганин не содержит ни метоксильной, ни N-метильной групп. Кислород находится в нем в виде гидроксильной группы.

При окислении пеганина перманганатом и метилировании образующейся при этом кислоты был получен эфир состава $C_{11}H_{10}O_3N_2$, содержащий одну метоксильную группу. При нагревании со щелочами этот эфир дал антраниловую кислоту и гликоколь (аминоуксусную кислоту). Это наводило на мысль, что в основе строения пеганина лежит хиназолиновая группировка [4, 5]

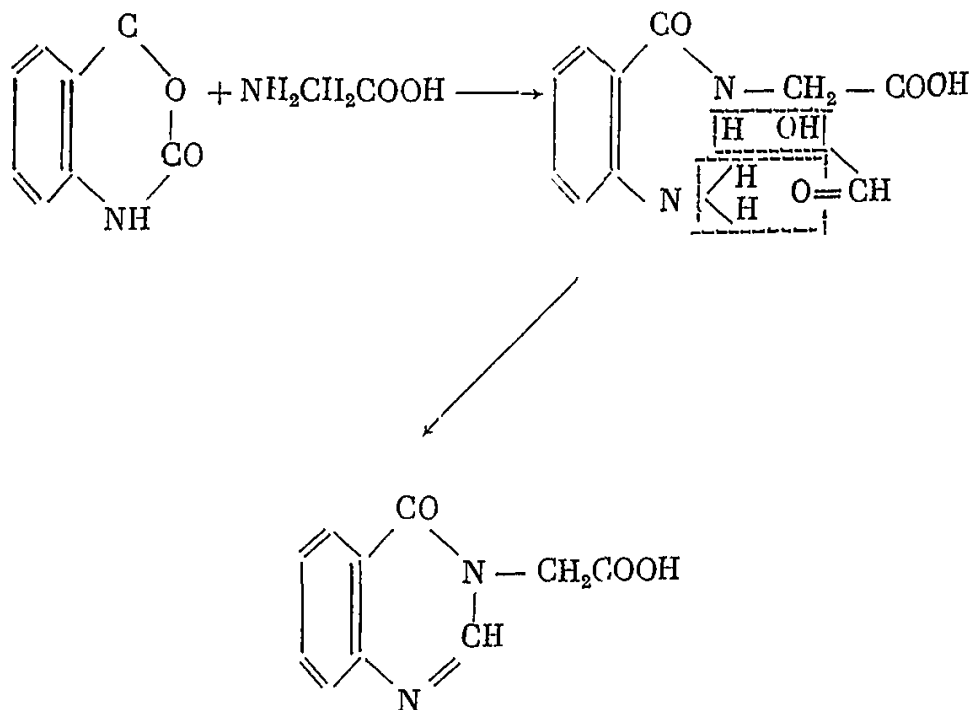


и что эфир $C_{11}H_{10}O_3N_2$, полученный при окислении, имеет следующее строение, объясняющее его распад на $C_6H_4(NH_2)(COOH)$ и NH_2CH_2COOH :

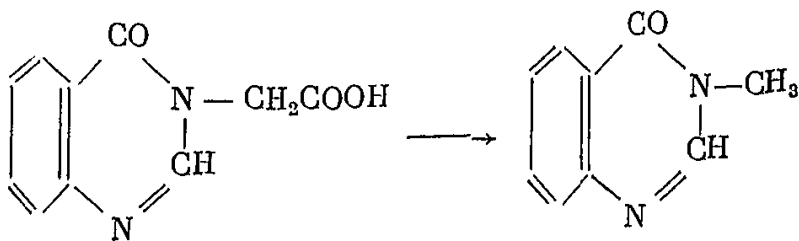


Это строение эфира $C_{11}H_{10}O_3N_2$ было подтверждено синтетическим путем.

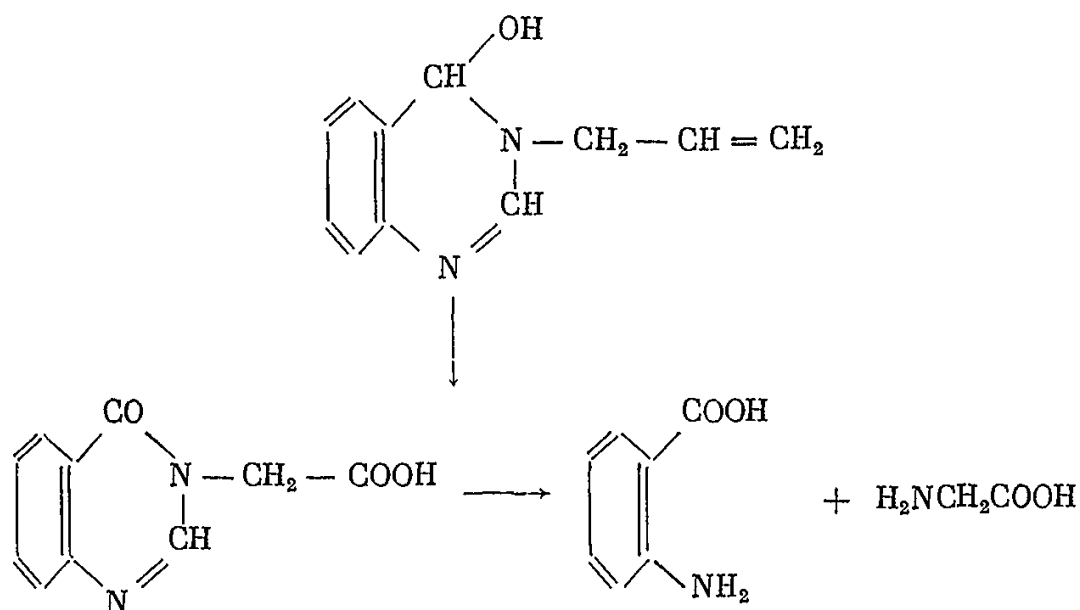
Для этого ангидрид изатовой кислоты конденсировался с метиловым эфиром аминоуксусной кислоты и полученное вещество (о-аминогиппуровая кислота) конденсировалось с муравьиной кислотой в хиназолиновое производное



Далее, при отщеплении CO_2 от кислоты, соответствующей эфиру $C_{11}H_{10}O_3N_2$, был получен 3-метил-4-оксо-3,4-дигидрохиназолин, идентифицированный с синтетическим продуктом



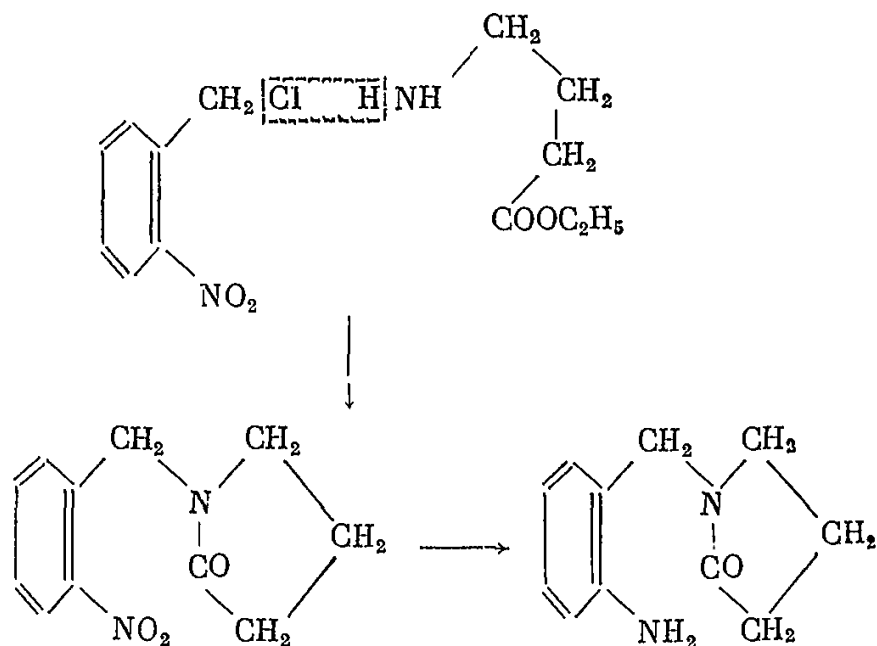
На основании этих свойств для пеганина Шпетом была выведена следующая формула, объясняющая результаты изложенных выше реакций:



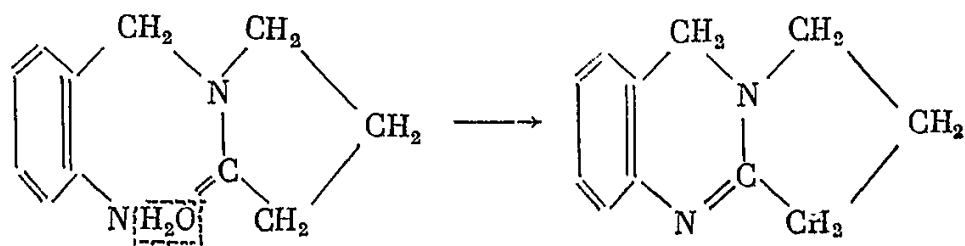
Этой формуле противоречила, однако, невозможность гидрирования двойной связи, имеющейся в боковой цепи пеганина. Кроме того, вещество такого строения было получено синтетически и оказалось отличным от пеганина [7].

Если заменить в пеганине гидроксильную группу на атом хлора и подвергнуть полученный хлорпеганин восстановлению, то получается дезоксипеганин $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2$ [8—10]. Это вещество было получено синтетическим путем, который устанавливает его строение.

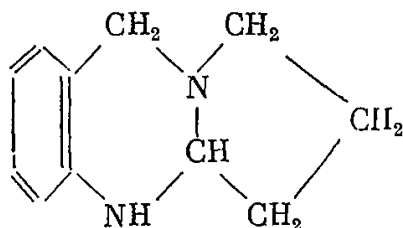
o-Нитробензилхлорид конденсировался с эфиром 4-аминомасляной кислоты, а полученное нитросоединение восстанавливалось



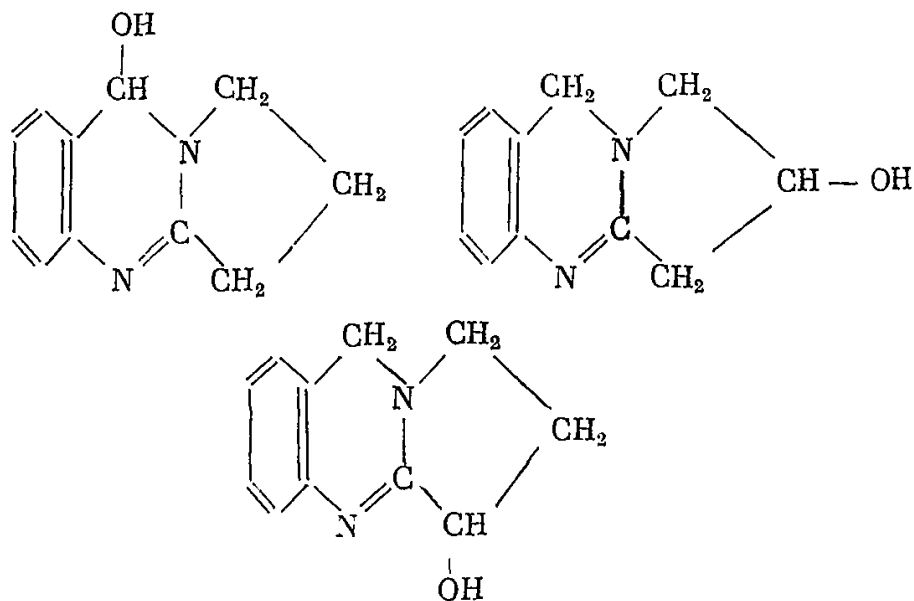
Полученное аминсоединение легко циклизуется (под действием POCl_3) с образованием трициклического соединения



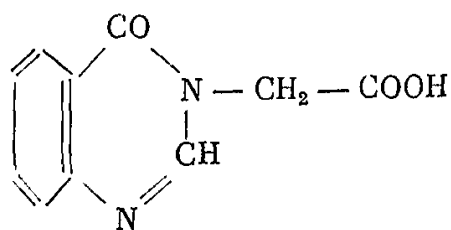
оказавшегося идентичным с дезоксипеганином. При дальнейшем восстановлении получается насыщенное вещество, являющееся основным скелетом пеганина и получившее название пегана



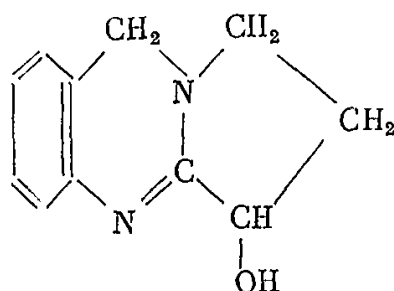
Пеганин отличается от этого вещества наличием двойной связи и гидроксильной группы. Положение двойной связи определяется на основании указанного выше синтеза, а для гидроксильной группы остается выбор между следующими тремя формулами:



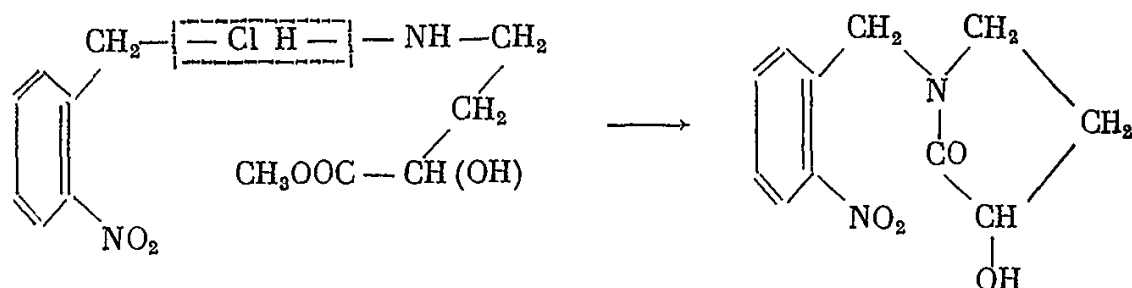
так как только при этих трех положениях можно объяснить образование оксохиназолилуксусной кислоты



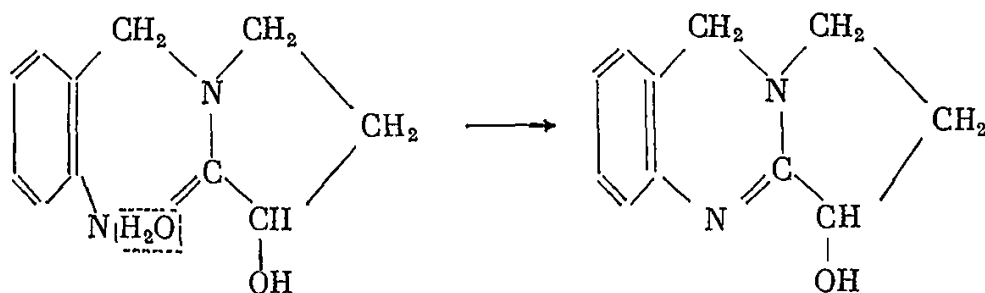
Выбор между этими тремя формулами был сделан путем синтеза вещества, имеющего строение



оказавшегося идентичным с пеганином. Путь синтеза был аналогичен приведенному выше синтезу дезоксипеганина. о-Нитробензилхлорид конденсировался с эфиром α -оксиаминомасляной кислоты с образованием о-нитробензилпирролидона



Полученное таким образом нитросоединение восстанавливалось в аминосоединение, которое, теряя одну молекулу воды, циклизовалось в вещество, идентичное с пеганином



Л и т е р а т у р а

1. E. Späth, Nikawitz. Ber., 67, 49 (1934); 68, 497, 699, 935, 1384, 2221 (1935); 69, 255, 384, 387 (1936).
2. А. Д. Розенфельд, Д. Г. Колесников. Ber., 69, 2022 (1936).
3. Sen, Ghose. Quart. J. Indian Chem. Soc., 1, 315, (1924) (C., 1925, II, 1767).
4. Ghose, Krishna. J. Chem. Soc., 2740 1932 (C., 1933, I, 614); Ghose, Krishna. Current Sci., 4, 158 (1935) (C., 1935, II, 3919).
5. Narang, Ray. J. Indian Chem. Soc., 12, 395 (1935) (C., 1936, I, 781); Soc., 1936, 68 (C., 1936, II, 993); Soc. (1935), 1277 (C., 1935, II, 3512).
6. E. Späth, Keszler. Ber., 69, 384 (C., 1936, I, 2751); 68, 1663 (1935).
7. Reynolds, R. Robinson. Nature (London), 134, 142 (1934) (C., 1935, I, 1246).
8. Ghose. Quart. J. Indian Chem. Soc., 4, I (1927) (C., 1927, II, 439).
9. A. K. De, J. N. Ray. Quart. J. Indian Chem. Soc., 4, 541 (1927) (C., 1928, I, 1774).
10. Hanford J. Am. Chem. Soc., 56, 2780 (1934) (C., 1935, I, 1715); 57, 921, 951 (1935) (C., 1935, II, 522).

ГРУППА ХИНАЗОЛОНА

К группе хиначолона относятся два алкалоида: фебрифугин и изофебрифугин, выделенные недавно из растения *Dichroa febrifuga* Lour. (сем. каменоломковых — *Saxifragaceae*), произрастающего в Китае. Это первый случай нахождения алкалоидоносного растения в этом семействе. Алкалоиды эти представляют большой интерес как антималярийные вещества, причем фебрифугин в 100 раз активнее хинина против птичьей малярии.

ФЕБРИФУГИН И ИЗОФЕБРИФУГИН C₁₆H₁₉O₃N₃

*Из листьев и корней растения *Dichroa febrifuga* Lour. китайские исследователи Ян, Фу, Ван, Хуанг, Лоу и Чжоу [1] выделили два алкалоида: дихроин А и дихроин В. В 1947 г. из этого растения Кепфли и сотрудники [2] выделили еще два алкалоида: фебрифугин и изофебрифугин. В 1948 г. китайские исследователи Ян, Фу и другие [3, 4] описали пять оснований: три изомера: α-дихроин (дихроин А), β-дихроин (дихроин В), дихроидин и

пятое основание — производное хиназолина — 4-кетодигидрохиназолин.

В последнее время установлено, что α - и β -дихроин соответственно идентичны изофебрифугину и фебрифугину, тогда как γ -дихроин, вероятно, соответствует высокоплавящейся форме фебрифугина.

Таким образом, в *Dichroa febrifuga* содержатся следующие алкалоиды:

1. Фебрифугин $C_{16}H_{19}O_3N_3$.
2. Изофебрифугин $C_{16}H_{19}O_3N_3$.
3. Дихроидин $C_{18}H_{25}O_3N_3$.
4. 4-Кетодигидрохиназолин $C_8H_6ON_2$.

Физические свойства

Фебрифугин — кристаллизуется из этилового спирта в бесцветных иглах, темп. пл. $139-140^\circ$, $[\alpha]_D = +28^\circ$ (C_2H_5OH); $[\alpha]_D = +6^\circ$ ($CHCl_3$). Легко растворяется в смеси метилового спирта и хлороформа и в смеси воды и спирта, трудно в воде, ацетоне и хлороформе; не растворяется в эфире, бензоле и петролейном эфире. Фебрифугин существует в двух формах: темп. пл. $129-130^\circ$ и $154-156^\circ$. Дает хлоргидрат, темп. пл. $220-222^\circ$ (с разлож.).

Изофебрифугин — кристаллизуется из горячего метилового спирта в бесцветных толстых призмах, темп. пл. $129-130^\circ$, $[\alpha]_D = +131^\circ$ ($CHCl_3$). Очень легко растворяется в смеси этилового спирта и хлороформа, трудно в воде; почти нерастворим в ацетоне, эфире, бензоле и петролейном эфире.

Дихроидин — темп. пл. 213° .

Кетодигидрохиназолин — плавится при 215° .

Выделение этих алкалоидов проводилось адсорбционным методом. Этот метод дал более высокое содержание алкалоидов.

Химические свойства и строение [3]

Фебрифугин и изофебрифугин не содержат ни метоксильной, ни N-метильной групп. Фебрифугин дает семикарбазон, темп. пл. $187-188^\circ$ (с разлож.), гидразон и оксим; это указывает на наличие в его молекуле карбонильной группы.

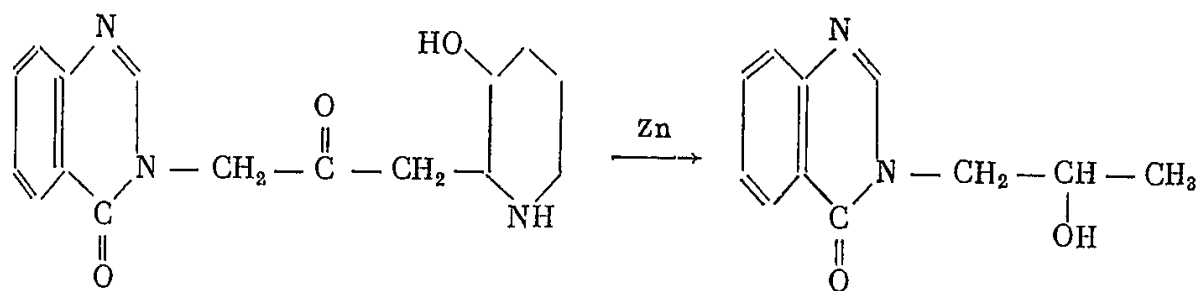
При каталитическом гидрировании он превращается в дигидрофебрифугин, темп. пл. $156,5-157,5^\circ$. Оба алкалоида устойчивы к окислению $KMnO_4$ в кислой среде. При окислении их $KMnO_4$ в щелочной среде был получен 4-хиназолон. Таким образом, было установлено наличие хиназолонового ядра в молекуле этих алкалоидов.

Из всего этого следует, что два атома азота и один атом кислорода находятся в них в хиназолиновой части молекулы; третий атом азота имеет вторичный характер, так как фебрифугин дает нитрозо- и дибензсульфонильное производное.

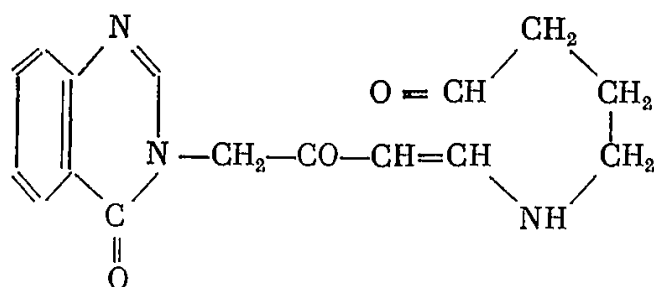
Оба алкалоида устойчивы при нагревании с кислотами. При омылении щелочью при комнатной температуре дают антраниловую и муравьиную кислоты и небольшое количество аммиака. При перегонке с цинковой пылью получается 3- β -оксипропилхиназолон-4. Фебрифугин и изофебрифугин — взаимно превращающиеся оптические изомеры.

Легкость гидролиза этих алкалоидов и получение антраниловой и муравьиной кислот позволили предположить, что ароматическая часть молекулы этих алкалоидов представляет собой 4-хиназолон, замещенный в положении 3, что подтверждается также спектрами поглощения.

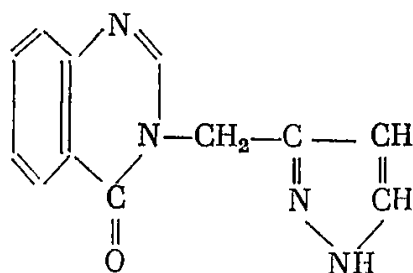
В последнее время была предложена следующая формула строения фебрифугина:



Основанием для этой формулы служили также следующие данные. При окислении периодатом оба алкалоида дают один и тот же продукт окисления, для которого была предложена формула



Указанное соединение при нагревании с хлоргидратом семикарбазида дает производное пиразола, которое было идентифицировано с синтетически полученным веществом следующего строения:



Для установления места связи метиленовой группы с производным пиразола последний расщеплялся путем гидролиза и полученный аминокетилпиразол, подвергался действию HNO_2 и дальнейшему окислению; образовавшаяся при этом кислота оказалась идентичной с пиразол-3-карбоновой кислотой. Наряду с производным пиразола был получен семикарбазон аминокетилалдегида, который мог образоваться из пиперидинового кольца.

Строение фебрифугина было окончательно подтверждено синтезом [5].

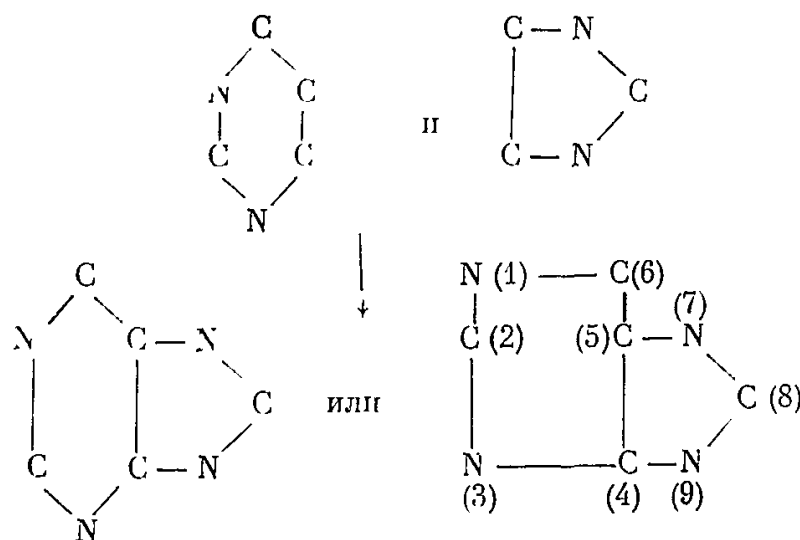
Л и т е р а т у р а

1. J a n g, F u, C. H. W a n g, H. T. H u a n g, L u, C h o u. Science, 103, 59 (1946).
2. J. B. K o e p f l i, M e a d, B r o c k m a n n. J. Am. Chem. Soc., 69, 1837 (1947); 71, 1048 (1949); 72, 3323 (1950).
3. C h o u, F u, K a o. J. Am. Chem. Soc., 70, 1765 (1948).
4. J a n g, F u, H. T. H u a n g, C. H. W a n g. Nature, 161, 400 (1948).
5. A b l o u d i и др. J. Org. Chem., 17, 14 (1952).

ОТДЕЛ ДЕВЯТЫЙ

ПРОИЗВОДНЫЕ ПУРИНА

Название пурина было дано веществу, заключающему конденсированную кольцевую систему, составленную из пиримидина и имидазола



К этой группе относится целый ряд веществ как растительного, так и животного происхождения, играющих довольно важную роль в обмене веществ. Сам пурин в природе не был найден. Наиболее важные из этих веществ следующие:

1. К с а н т и н $C_5H_4O_2N_4$.
2. Г у а н и н $C_5H_5ON_5$.
3. Т е о б р о м и н $C_7H_8O_2N_4$.
4. Т е о ф и л л и н $C_7H_8O_2N_4$.
5. К о ф е и н $C_8H_{10}O_2N_4$.

Кроме этих веществ мы кратко рассмотрим так называемую мочевую кислоту, которая, хотя и не встречается в растительном мире, но по своему строению весьма близка к прочим членам этого ряда и играла большую роль при выяснении их строения.

Мочевая кислота была открыта Шееле в 1776 г., состав ее был установлен Либихом в 1834 г.

К с а н т и н был найден Марсэ в 1817 г. в мочевых камнях. В 1884 г. было обнаружено его присутствие в листьях чая *Thea sinensis* L. (сем. чайных — *Theaceae*); кроме того, он был найден в дрожжах, в свекловиче и других растениях.

Г у а н и н встречается во многих растениях сем. бобовых — *Leguminosae*, в тростниковом сахаре, в дрожжах и др. Кроме того, он находится в гуано и в рыбьей чешуе.

Т е о б р о м и н был открыт Воскресенским в 1842 г. в какао (плоды *Theobroma cacao* L., сем. стеркулиевых — *Sterculiaceae*). Кроме того, он находится в *Ilex paraguariensis* Hook. (сем. паддубовых — *Aquifoliaceae*) и в чае *Thea sinensis* L. (сем. *Theaceae*). Содержание его в какао колеблется около $1\frac{1}{2}$ —2%.

Т е о ф и л л и н находится в небольшом количестве в *Thea sinensis* L., где он был открыт Косселем в 1889 г.

К о ф е и н был найден Рунге в 1819 г. в кофе (*Coffea arabica* L., сем. мареновых — *Rubiaceae*). Кроме того, он был найден в *Scilla maritima* L. (сем. *Liliaceae*), в *Cola acuminata* Schtt. et End. (сем. *Sterculiaceae*), в *Ilex paraguariensis* (сем. *Aquifoliaceae*), в *Paulinia sorbilis* Mart. (сем. *Sapindaceae*) и в *Thea sinensis* (сем. *Theaceae*).

Физические свойства

К с а л т и н — кристаллизуется из воды в микроскопических табличках, содержащих одну молекулу воды. Трудно растворим в горячей воде, легко растворим в щелочах и кислотах.

Г у а н и н — белый кристаллический порошок, нерастворимый в воде, спирте и эфире; трудно растворимый в аммиаке и легко растворимый в кислотах и в едких щелочах.

Т е о б р о м и н — белый микрокристаллический порошок. Очень трудно растворим в воде и спирте, нерастворим в эфире; темп. пл. 351° .

Т е о ф и л л и н — кристаллизуется из воды в иглах, содержащих одну молекулу H_2O . Легко растворим в горячей, трудно в холодной воде, очень трудно растворим в спирте; темп. пл. 268 — 272° .

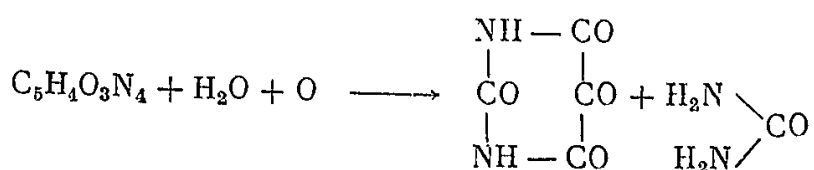
К о ф е и н — кристаллизуется из воды в шелковистых иглах. Трудно растворим в холодной, легко в горячей воде, довольно легко растворяется в хлороформе, очень трудно в спирте и эфире; темп. пл. 234° . Растворимость кофеина в воде сильно увеличивается в присутствии некоторых солей, например бензоата или салицилата натрия.

Химические свойства и строение

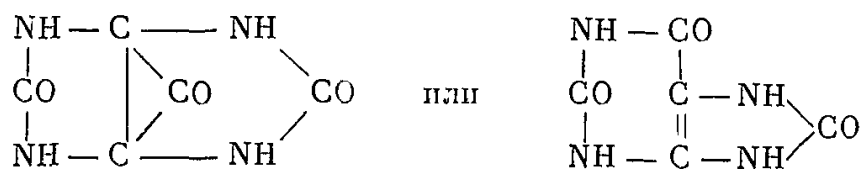
М о ч е в а я к и с л о т а $C_5H_4O_3N_4$. Так как мочева кислота являлась исходным пунктом для установления строения веществ этой группы, то нам необходимо начать с рассмотрения ее структуры.

Мочевая кислота не имеет основных свойств; она является веществом слабокислого характера.

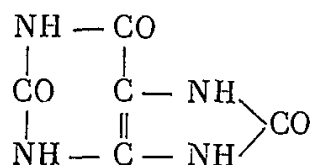
При окислении в кислом растворе она распадается на аллоксан (мезо-ксалилмочевину) и мочевины



Смотря по тому, связан ли остаток мочевины с двумя соседними или не рядом стоящими углеродами аллоксана, получим или несимметричную, или симметричную формулу

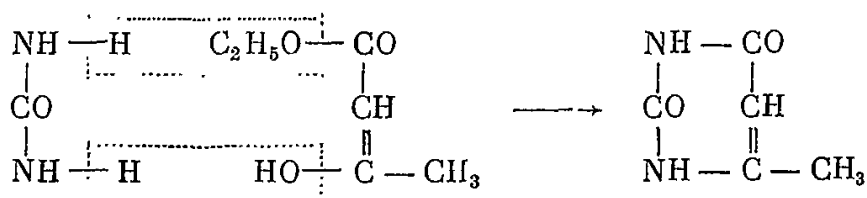


Так как мочева́я кислота́ дает при метилировании две изомерные монометилмочевые кислоты, одна из которых распадается на метилаллоксан и мочеви́ну, а вторая на аллоксан и метилмочеви́ну, мы должны заключить, что она имеет несимметричное строение

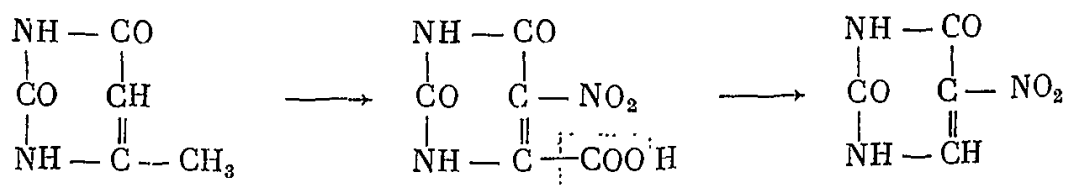


Эта формула была подтверждена несколькими синтезами.

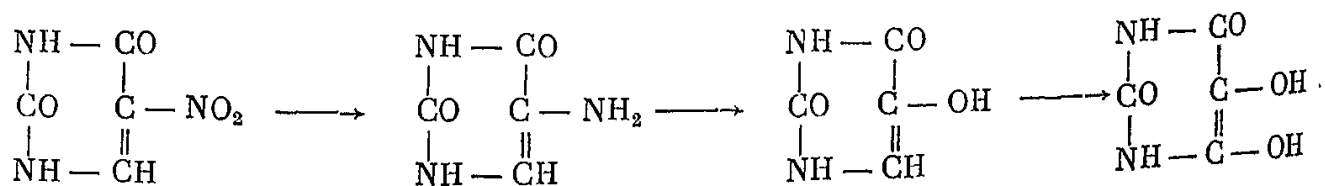
Синтез моче́вой кислоты́. Первый синтез Беренда и Роозена (1889) исходил из ацетоуксусного эфи́ра и мочеви́ны, которые дают метилурацил



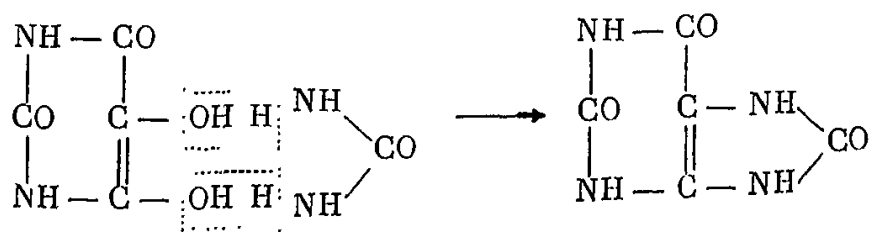
Метилурацил путем одновременного окисления и нитрования дает с HNO_3 нитроурацилкарбоновую кислоту, которая легко теряет CO_2 , переходя в нитроурацил



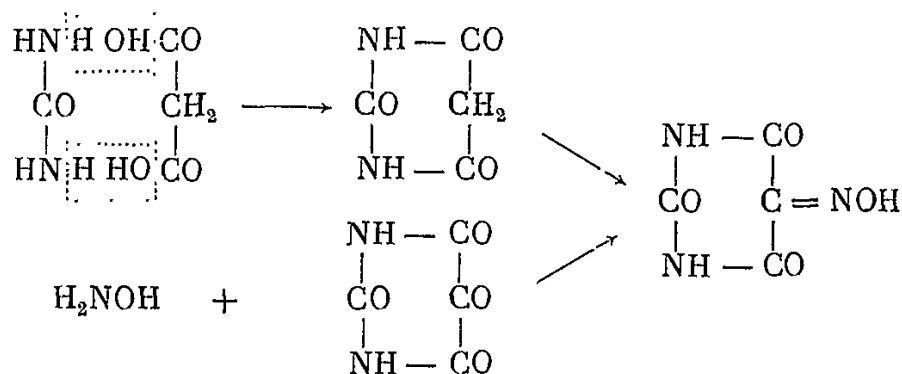
Нитроурацил при восстановлении образует сначала аминоруа́цил, который легко переходит в оксиура́цил, последний же при окислении дает диоксиура́цил (так называемую изодиа́луровую кислоту)



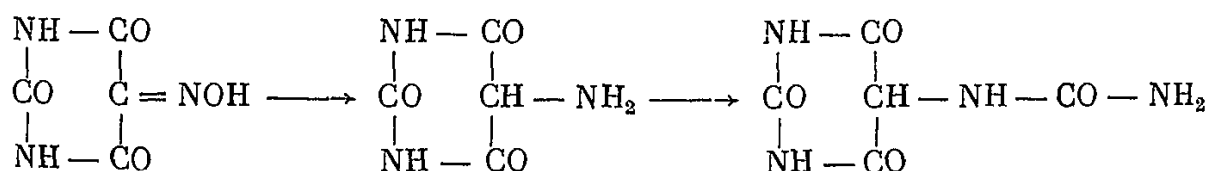
Этот диоксиурацил конденсируется с мочеви́ной (под действием крепкой H_2SO_4) в моче́вую кислоту



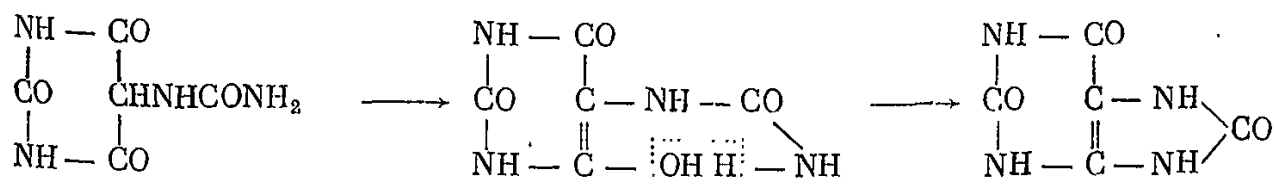
Второй синтез (Фишер и Ах, 1895—1896) исходит из так называемой барбитуровой кислоты (малонилмочевины), которая при действии HNO_2 дает изонитрозобарбитуровую кислоту. Последняя может быть также получена действием NH_2OH на соответствующий кетон (аллоксан), что доказывает, что $=\text{NOH}$ -группа стоит в положении 5



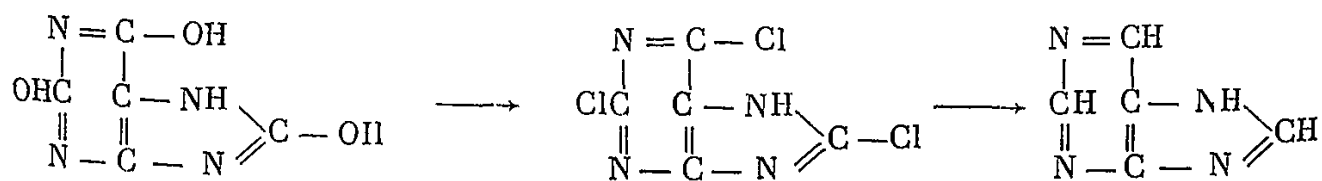
При восстановлении изонитрозобарбитуровой кислоты получается аминобарбитуровая кислота, которая, конденсируясь с цианатом калия, дает так называемую псевдомочевую кислоту



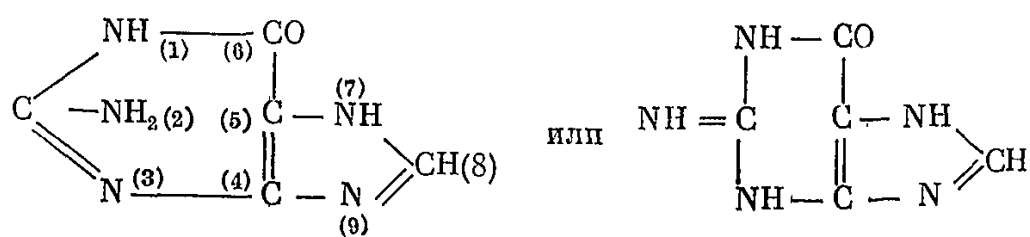
Эта последняя при нагревании с разбавленными кислотами переходит в мочевую кислоту



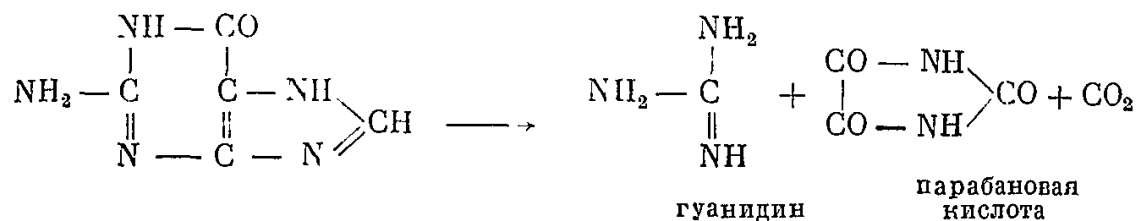
При действии POCl_3 на мочевую кислоту последняя реагирует в таутомерной форме, и происходит замена всех трех гидроксильных групп на хлор. В полученном трихлорпуристине можно, путем восстановления, заменить хлор на водород и получить таким образом пурин $\text{C}_5\text{H}_4\text{N}_4$, являющийся основным скелетом всей группы



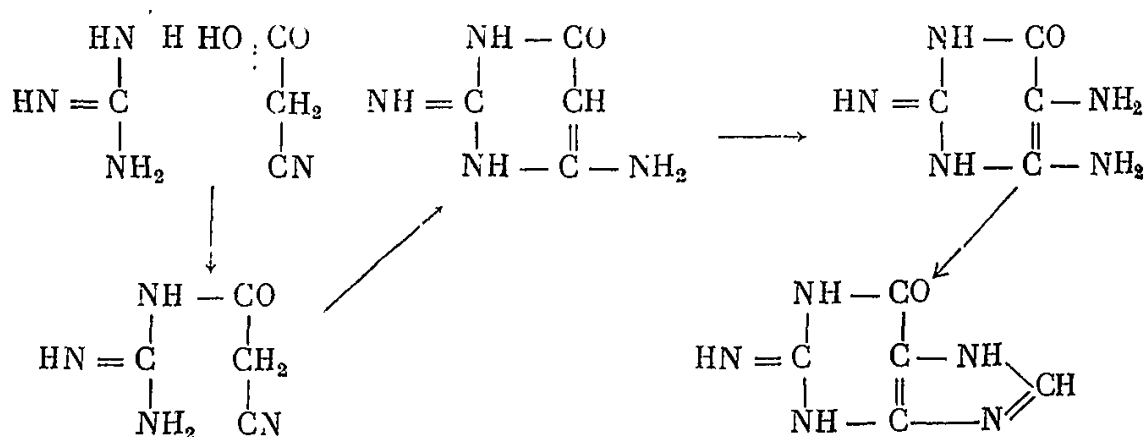
Г у а н и н $\text{C}_5\text{H}_5\text{ON}_5$ по своему строению является 2-амино-6-оксипурином



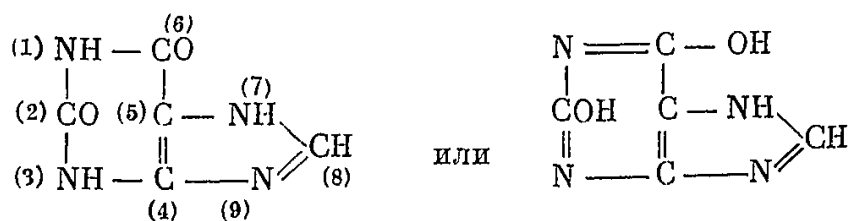
При окислении он распадается на гуанидин, CO_2 и парабановую кислоту (оксалилмочевину) по схеме



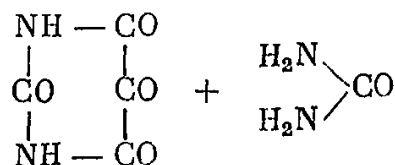
При действии HNO_2 на гуанин (или просто при кипячении с концентрированной HCl) происходит замена $-\text{NH}_2$ на $-\text{OH}$, и образуется ксантин. Синтез гуанина может быть осуществлен по методу Траубе; одним из компонентов служит при этом гуанидин



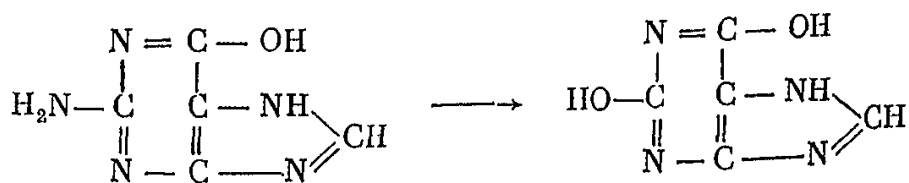
К с а н т и н $\text{C}_5\text{H}_4\text{O}_2\text{N}_4$ по своему строению является 2,6-диокси-пурином



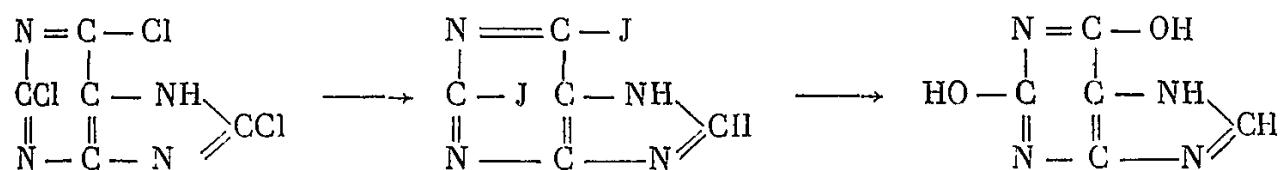
Это строение следует из ряда реакций распада и подтверждается синтезом. При окислении ксантина получают аллоксан и мочевины



При действии HNO_2 на гуанин также получается ксантин, причем происходит простая замена группы $-\text{NH}_2$ на $-\text{OH}$



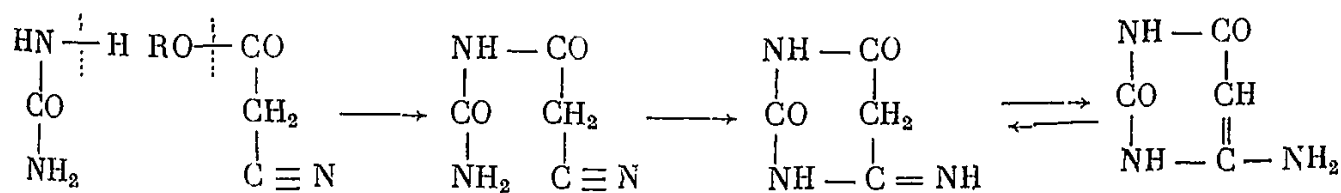
Из мочевой кислоты ксантин может быть получен через стадию образования упомянутого выше трихлорпурина. При действии HI последний дает диодпурин, гидролиз которого при помощи HCl дает 2,6-диоксипурин или ксантин



При метилировании ксантина получают его ди- и триметильные производные — теобромин и кофеин.

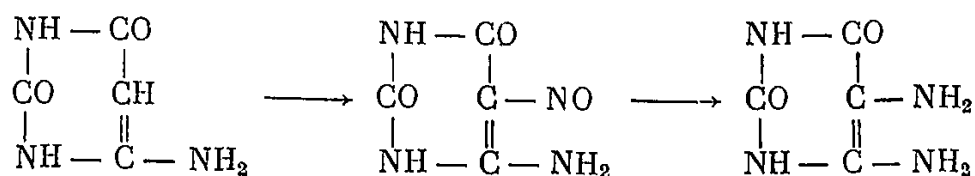
Синтез ксантина. Метод синтеза ксантина, разработанный Траубе (1900), может применяться также для получения целого ряда близких к нему веществ (мочевой кислоты, гуанина и др.). Исходными веществами являются циануксусная кислота и мочевины, которые, конденсируясь, дают цианацетилмочевину.

Цианацетилмочевина под действием щелочей изомеризуется в аминок-урацил, который также может быть получен в одну стадию конденсацией мочевины с эфиром циануксусной кислоты в присутствии щелочных агентов (чаще всего алкоголятов):

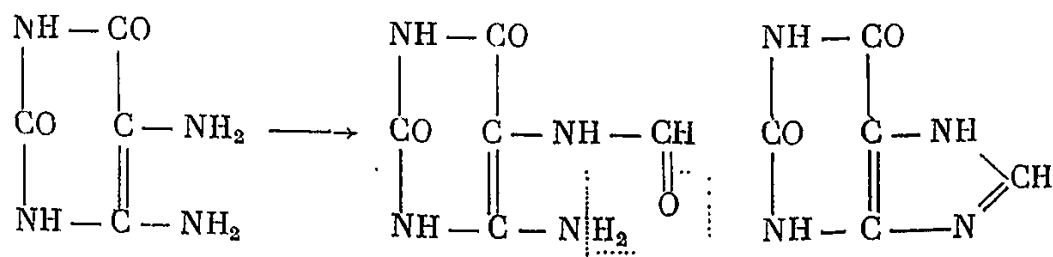


$\text{R} = \text{H}$ или алкил.

Аминок-урацил дает с HNO_2 соответствующее нитропроизводное, которое при восстановлении переходит в 4,5-диаминок-урацил



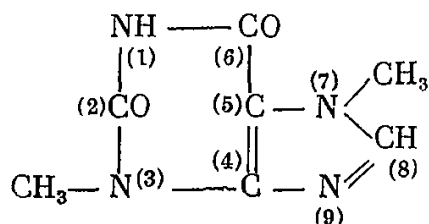
При действии муравьиной кислоты 4,5-диаминок-урацил дает соответствующее формильное производное, которое при нагревании циклизуется с образованием ксантина



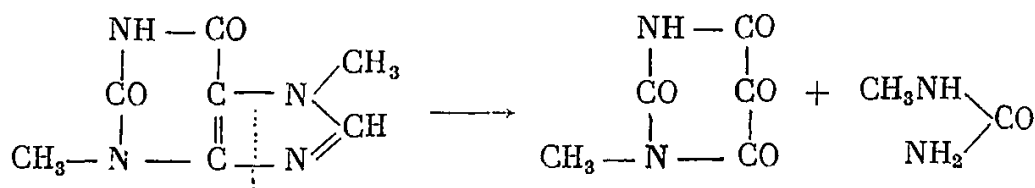
Ксантин также может быть получен с почти количественным выходом путем нагревания мочевой кислоты с формамидом при высокой температуре.

Кроме того, как указано выше, он легко образуется в результате дезаминирования гуанина. При этом в некоторых случаях нет необходимости исходить из чистого гуанина. Ксантин удается получить непосредственно и из сложных, содержащих гуанин в качестве составной части, соединений путем их гидролитического расщепления нитритом натрия. Таким способом ксантин был получен с хорошим выходом из сернокислого гидролизата гуанозина (глюкозида, распадающегося при гидролизе на гуанин и рабозу) и из нуклеиновых кислот дрожжей.

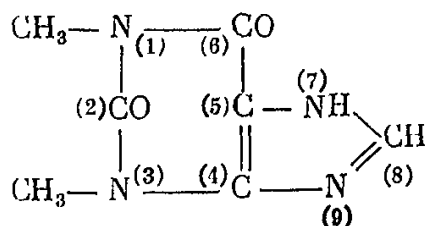
Т е о б р о м и н $C_7H_8O_2N_4$ по своему строению является 3,7-диметилксантином или 3,7-диметил-2,6-диоксипурином



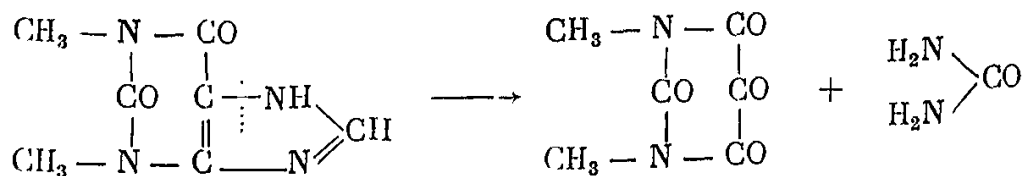
При окислении теобромин распадается с образованием метилмочевины и метилаллоксана



Т е о ф и л л и н $C_7H_8O_2N_4$, который по своему строению является изомером теобомина, представляет собой 1,3-диметилксантин или 1,3-диметил-2,6-диоксипурин

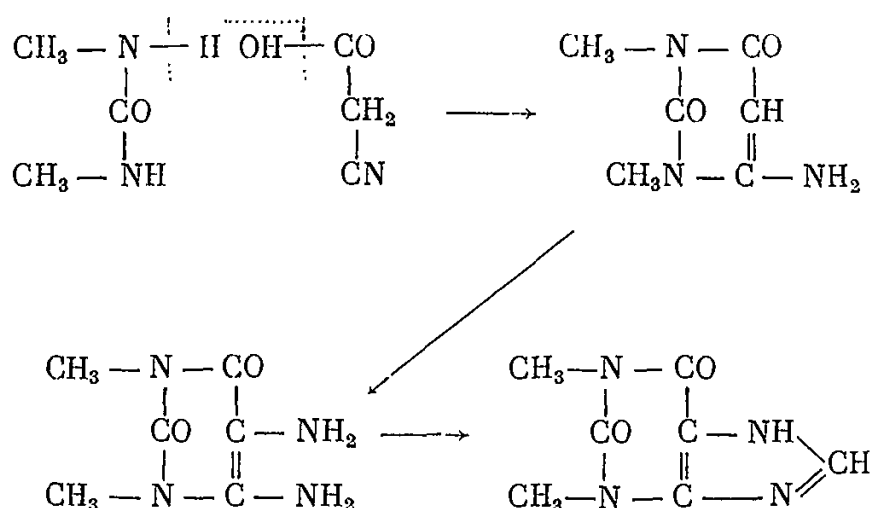


При окислительном распаде он дает мочевины и диметилаллоксан

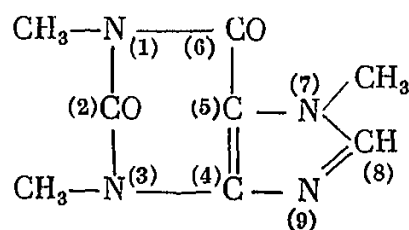


Реакция показывает, что обе метильные группы стоят в пиридиновом кольце.

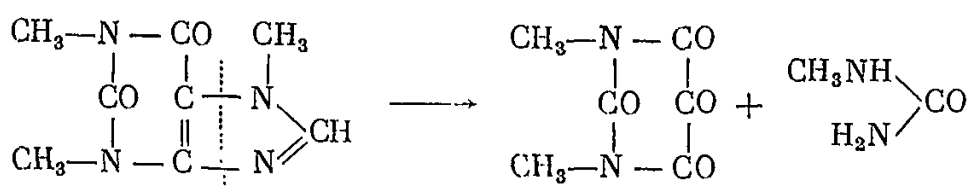
Это строение теофиллина подтверждается тем, что он может быть получен синтетически по методу Траубе; в качестве одного из компонентов берут симметричную диметилмочевину



Кофеин $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{O}_2\text{N}_4$ — 1,3,7-триметилксантин или 1,3,7-триметил-2,6-диоксипурин



Это строение следует прежде всего из того, что при окислении кофеина образуются диметилаллоксан и метилмочевина. Следовательно, метильные группы находятся в обоих кольцах и все связаны с азотом

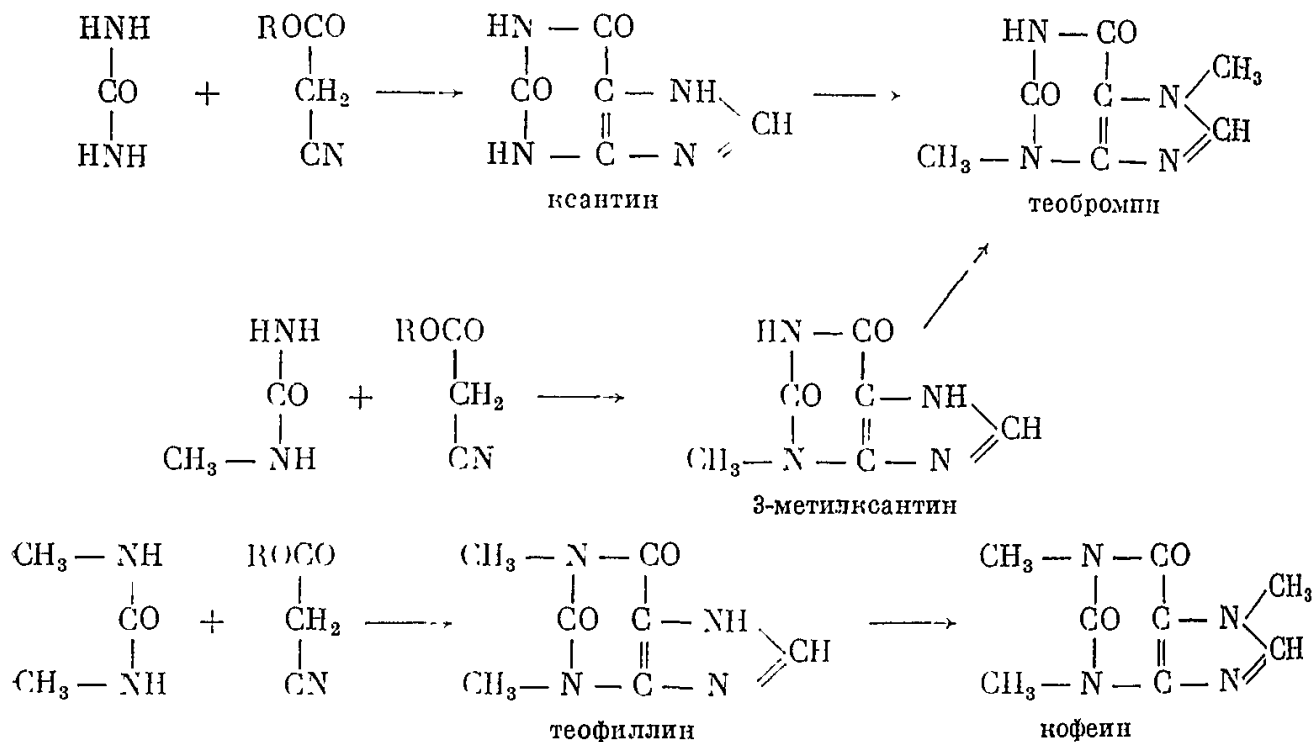


Кофеин получается при метилировании как самого ксантина, так и его моно- и диметилированных производных (теобромин и теофиллин).

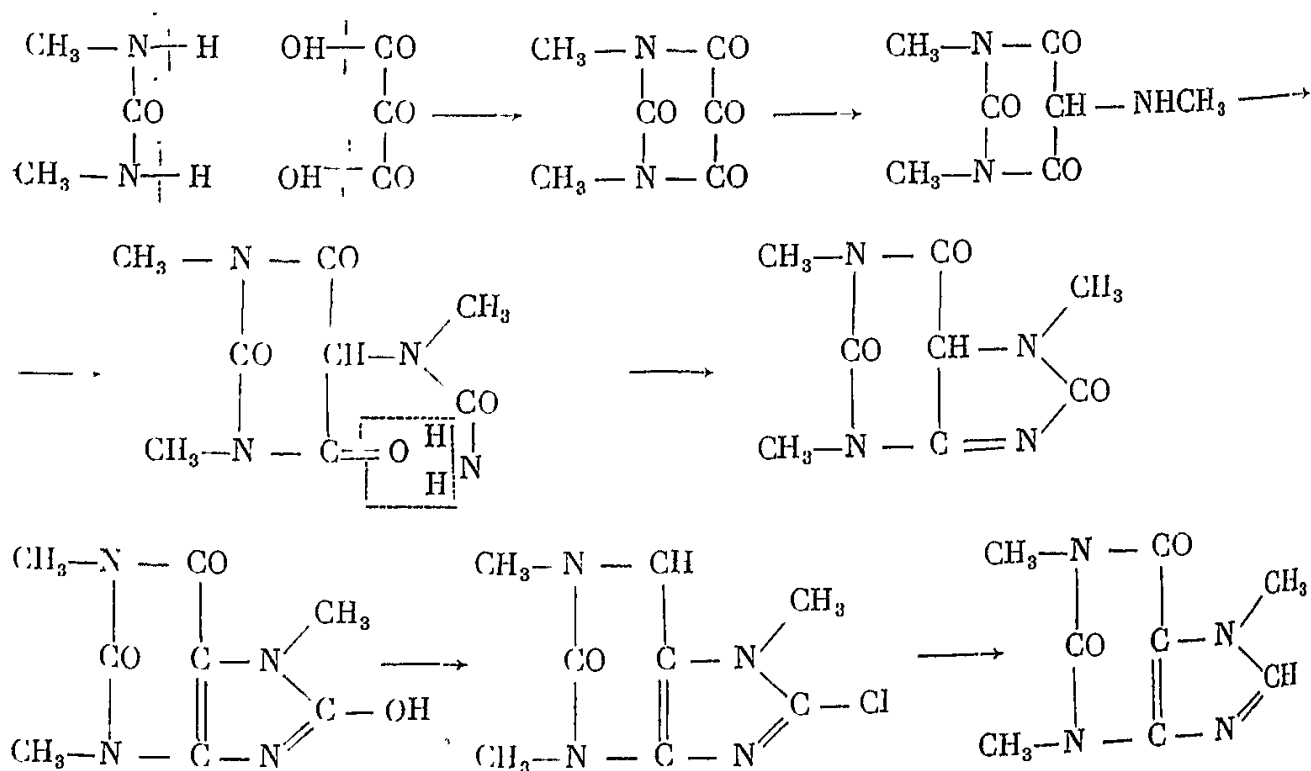
Синтез кофеина, теобромин и теофиллин [1, 3, 4, 6]. Синтез этих веществ может быть проведен тремя путями:

- 1) полный синтез по методу Траубе;
- 2) синтез из мочевой кислоты;
- 3) синтез из ксантина или из гуанина.

Синтез по методу Траубе. При этом синтезе исходят из мочевины или метилированной мочевины и циануксусной кислоты или ее эфира. В зависимости от того, берется ли в реакцию незамещенная мочевина, ее моно- или симметричное диметилпроизводное, происходит соответственно образование ксантина, монометилксантина и, наконец, теофиллина. Метилирование ксантина и теофиллина одинаково приводит к образованию кофеина; из метил-3-ксантина могут быть получены как кофеин, так и, при частичном метилировании, теобромин

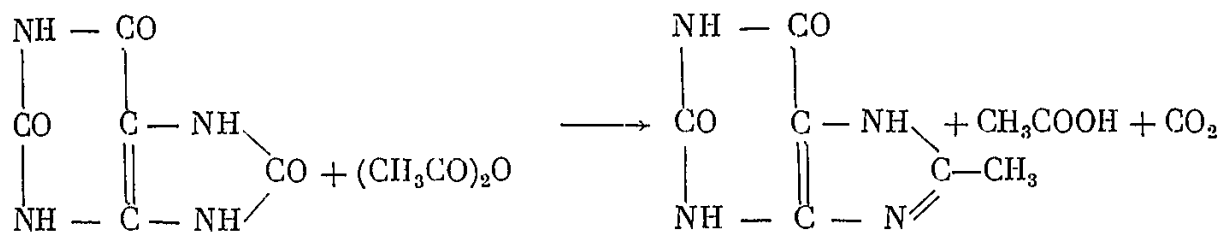


Другой путь заключается в том, что из симм. диметилмочевины и мезоксалево́й кислоты получается диметилаллоксан, который с CH_3NH_2 дает триметилурамил. Конденсируя это вещество с цианатом калия, получаем 1,3,7-триметилпсевдомочевую кислоту, переходящую при действии кислот в 1,3,7-триметилмочевую кислоту (называемую оксикофеином). Последняя действием POCl_3 дает 8-хлоркофеин, а после восстановления — кофеин

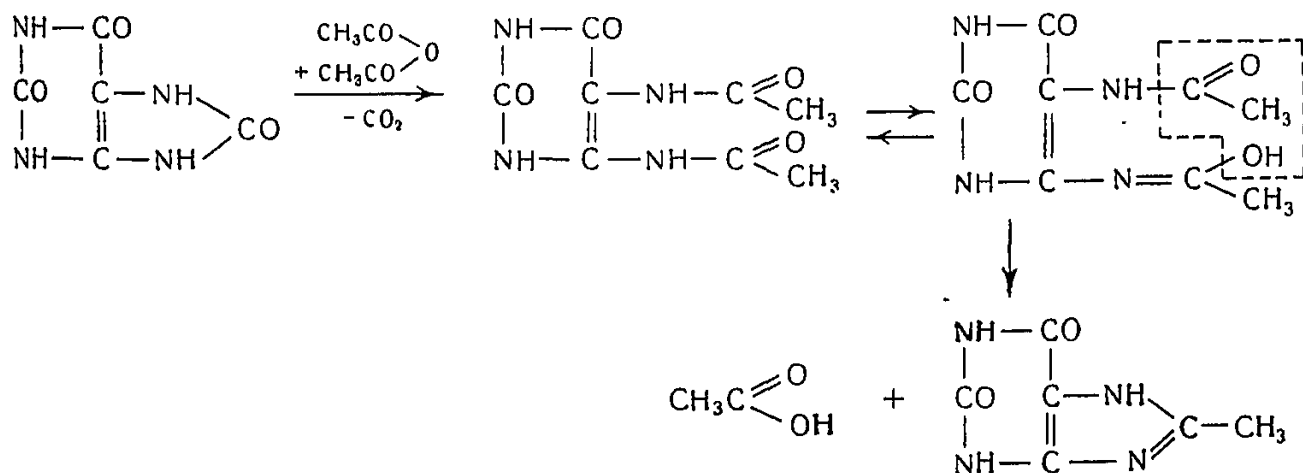


Синтез из мочево́й кислоты. Первый вариант заключается в превращении мочево́й кислоты в 8-метилксантин.

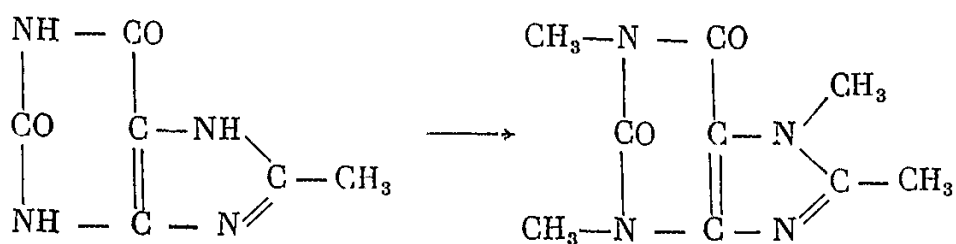
Эта оригинальная реакция происходит при нагревании мочево́й кислоты с уксусным ангидридом в присутствии катализаторов: диметиланилина, пиридина, хинолина, анабазина и др.



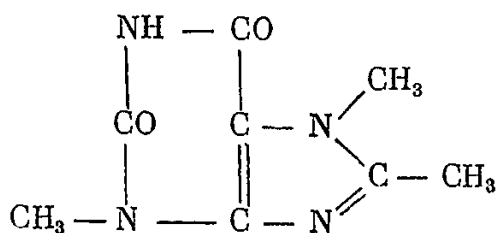
Механизм этой реакции заключается, повидимому, в разрыве имидазольного кольца мочевой кислоты по связи $\text{CO}-\text{NH}$ при одновременном декарбоксилировании и ацетилировании обеих аминогрупп в образовавшемся диаминоурациле. При дальнейшем нагревании с уксусным ангидридом имидазольное кольцо снова замыкается за счет углеродного атома одной из ацетильных групп, тогда как вторая отщепляется в виде молекулы уксусной кислоты



Полученный таким образом 8-метилксантин подвергается энергичному метилированию, что ведет к образованию 1,3,7,8-тетраметилксантина (8-метилкофеина)¹, в котором метилированы все водородные атомы

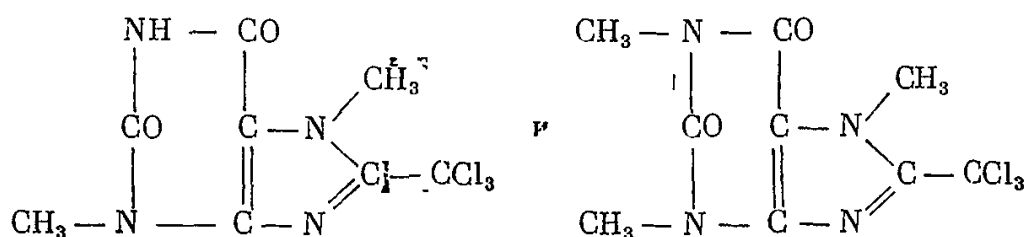


Путем метилирования двумя молями метилирующего средства при определенном pH может быть получен 3,7,8-триметилксантин (8-метилтеобромин), в котором остается один незамещенный метильной группой атом водорода у азота в положении 1

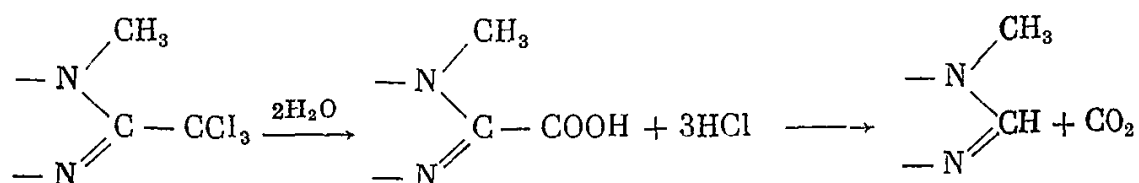


¹ За последние годы 8-метилкофеин, по предложению Е. С. Головинской и О. Ю. Магидсона [2], нашел применение в медицинской практике в качестве препарата, равноценного кофеину по основным терапевтическим показателям, но значительно более доступного по синтезу.

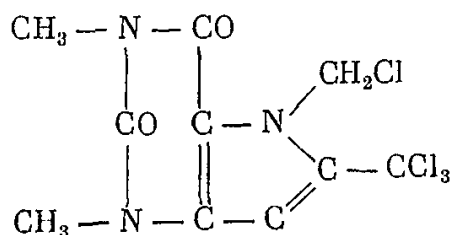
Для того чтобы перейти от этих веществ к кофеину и теобромину, необходимо удалить лишнюю метильную группу в положении 8. Для этого три- и тетраметилксантин подвергаются хлорированию в определенных условиях, причем происходит хлорирование метильной группы с образованием 8-трихлорметил-3,7-диметилксантина и 8-трихлорметил-1,3,7-триметилксантина



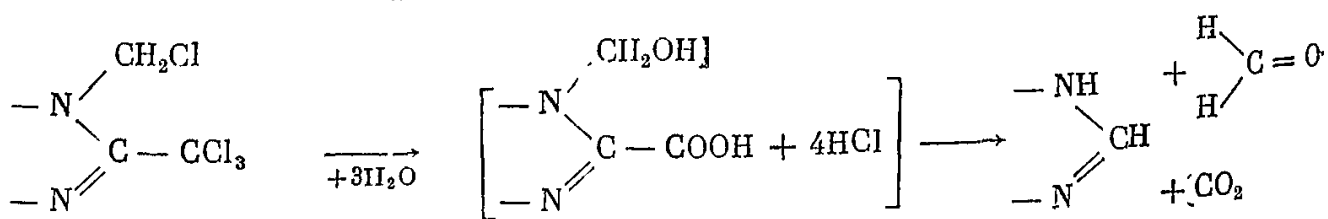
Атомы хлора полученных таким путем обоих 8-трихлорметилпроизводных обладают большой подвижностью: трихлорметильные группы гидролизуются уже при нагревании с водой с образованием весьма неустойчивых метилированных ксантин-8-карбоновых кислот, которые чрезвычайно легко декарбоксилируются в процессе гидролиза и превращаются при этом в кофеин и, соответственно, в теобромин



Теофиллин может быть получен из 8-метилкофеина. Если действовать на него избытком хлора не на холоду, а при умеренном нагревании (до 100°), наряду с замещением хлором трех атомов водорода метильной группы в положении 8, происходит также замещение одного из атомов водорода метильной группы в положении 7. Полученный 1,3-диметил-7-монохлор-8-трихлорметил-ксантин (7,8-тетрахлорметилкофеин)

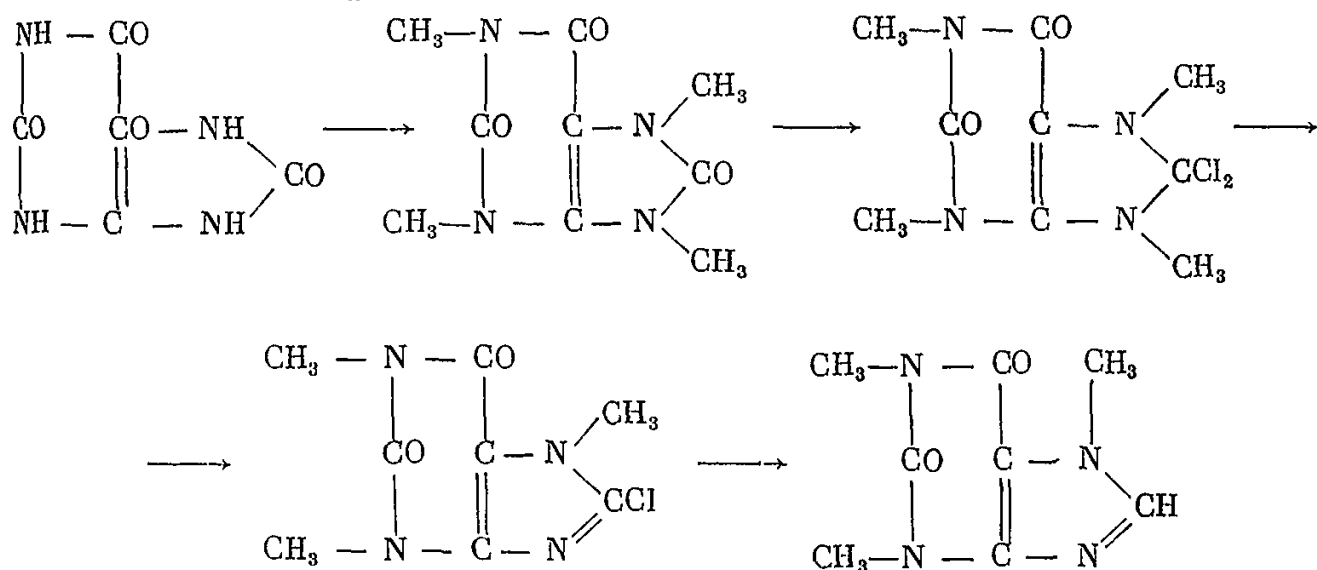


отщепляет при гидролизе, вместе с трихлорметильной группой в положении 8, и монохлорметильную группу в положении 7. Реакция сопровождается выделением формальдегида и приводит к образованию теофиллина



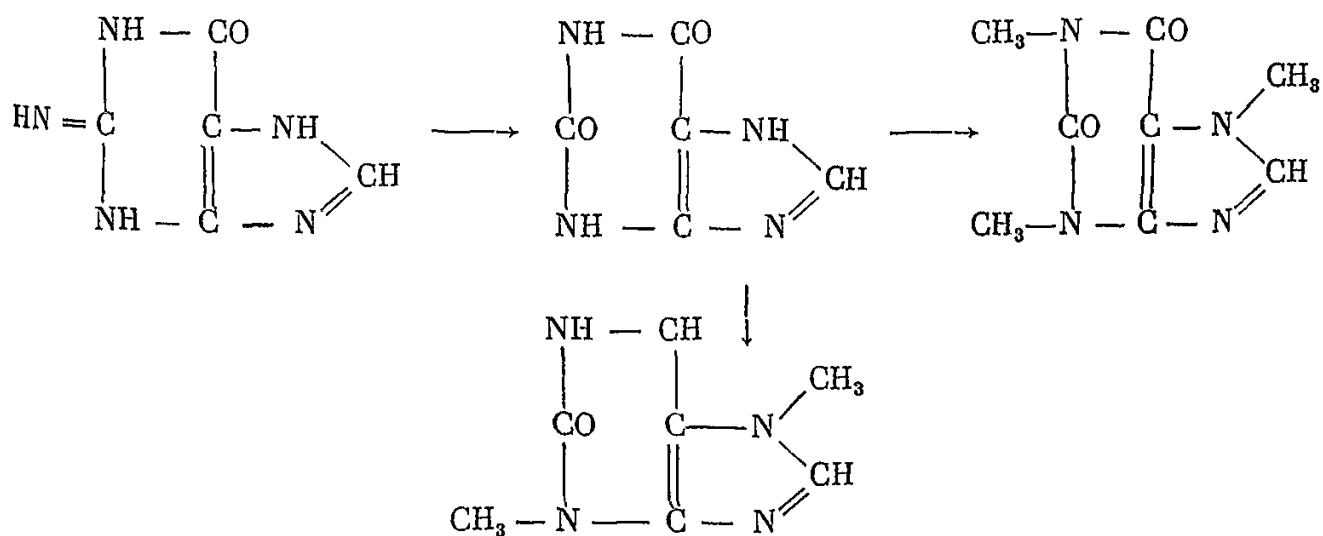
Этот вариант синтеза кофеина, теобромина и теофиллина из мочевины и изложенный выше синтез Траубе имеют промышленное значение.

Другой вариант синтеза кофеина из мочевої кислоты заключается в ее метилировании до тетраметилмочевої кислоты, дающей при действии POCl_3 8-хлоркофеин (с отщеплением CH_3Cl), который затем может быть восстановлен в кофеин

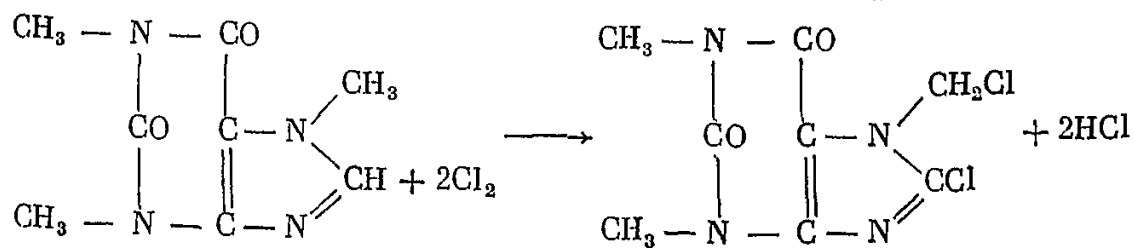


Синтез кофеина и теобромина из гуанина [5]. Ксантин, полученный из гуанина или непосредственно из содержащих гуанин в виде глюкозидов природных веществ (гуанозин, нуклеиновые кислоты дрожжей), а также любым другим способом, может быть метилирован до кофеина или до теобромина. Метилирование избытком диметилсульфата при $\text{pH}=8-9$ приводит к образованию кофеина с высоким выходом.

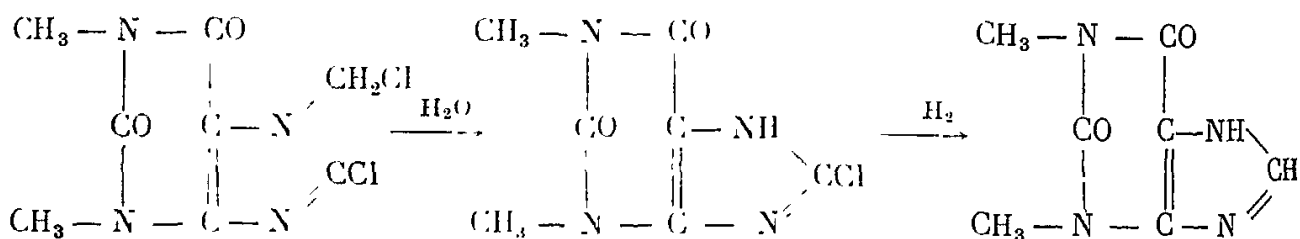
Применение только двух молей диметилсульфата при более низком pH приводит к получению теобромина с меньшим выходом



Теофиллин не может быть получен прямым метилированием ксантина, так как водород в положении 1 замещается метильной группой в последнюю очередь (обладает наименее кислыми свойствами). Он может быть получен из кофеина его частичным деметилированием, которое осуществляется действием хлора; последний замещает атом водорода у углерода в положении 8 и один из атомов водорода метильной группы в положении 7

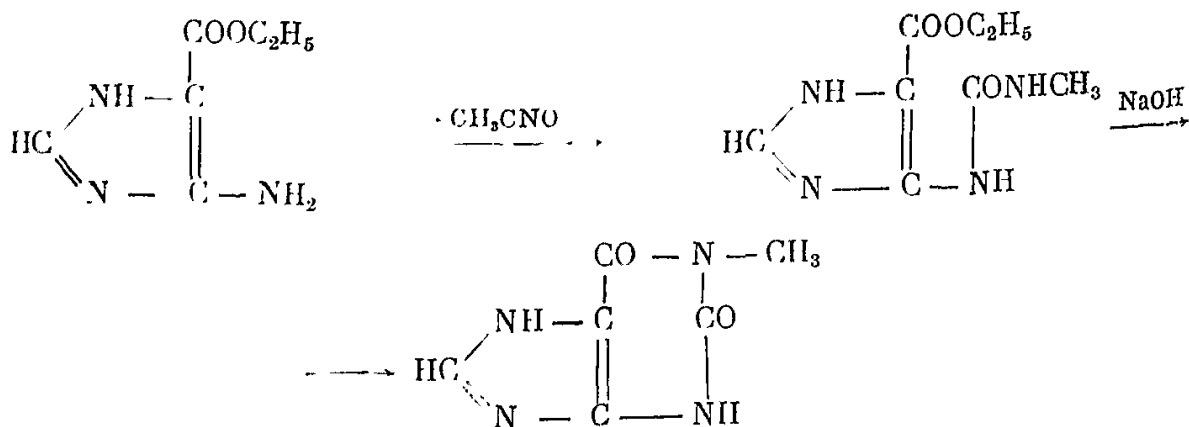


Полученный 8-хлор-7-моноклорметил-1,3-диметилксантин подвергается гидролизу. При нагревании с водой происходит отщепление хлорметильной группы в положении 7, после чего 8-хлортеофиллин восстанавливают одним из принятых способов до теофиллина



Реакции, ведущие от ксантина и теобромина к кофеину, могут быть проведены и в обратном порядке. Подвергая кофеин хлорированию в определенных условиях, удастся ввести по три атома хлора в метильные группы. Эти хлорированные производные легко гидролизуются щелочами с отщеплением хлорметильной группы. Происходит, таким образом, постепенное деметилирование кофеина, последовательно ведущее к теофиллину, метилксантину и, наконец, к самому ксантину.

В последнее время был предложен новый путь полного синтеза метилированных ксантинов [6] из производных имидазола, замещенных в положении 4 и 5, с последующим замыканием пиримидинового цикла. Этот синтез принципиально отличается от всех ранее описанных способов, в которых в первую очередь строился пиримидиновый цикл и лишь во вторую очередь происходило замыкание имидазольного кольца. Например, при взаимодействии 4-амино-5-карбэтоксиимидазола с метилизоцианатом или метилтиоизоцианатом образуются соответствующие уреиды, в которых при действии щелочи замыкается пиримидиновый цикл с образованием 1-метилксантина или 1-метил-2-тиоксантина, превращающегося с перекисью водорода в ксантин



Этот путь привел уже ко многим чрезвычайно интересным в теоретическом отношении результатам.

Л и т е р а т у р а

1. Б. Гепнер, Л. Кренс. Журн. общ. химии, 16, 179 (1946).
2. Е. С. Головчинская, О. Ю. Магидсон. Авт. свид. 64625.
3. Е. С. Головчинская. Журн. прикл. химии, 19, 1173 (1946).
4. В. Babrenski, Z. Synowiel'sky. J. Am. Pharm. Assoc., 37, 2, 62 (1948).
5. Rudezek и др. Ber., 83, 201 (1950).
6. А. Н. Cook, G. H. Thomas. J. Chem. Soc., 1884 (1950).

Фармакологические свойства и применение в медицине

Кофеин действует на центральную нервную систему возбуждающе и в этом отношении является антагонистом наркотиков жирного ряда. Деятельность головного мозга при действии кофеина возбуждается. На сосуды кофеин действует сужающе и вызывает таким образом повышение кровяного давления. Деятельность сердца также усиливается. Кофеин обладает сильным мочегонным действием. Действие теобромина и теофиллина в общем аналогично действию кофеина; мочегонное их действие более сильно и постоянно, чем действие кофеина.

Кофеин применяется при явлениях психической и физической усталости, при отравлении наркотиками, при головных болях, при некоторых сердечных болезнях и как мочегонное. Теобромин и теофиллин применяются главным образом как мочегонное.

ОТДЕЛ ДЕСЯТЫЙ

АЦИКЛИЧЕСКИЕ АЛКАЛОИДЫ

1. ЭФЕДРИН $C_{10}H_{15}ON$

Эфедрин и изомерный с ним псевдоэфедрин находятся в различных видах эфедры (*Ephedra* sp., сем. *Gnetaceae*), распространенных в умеренных и субтропических зонах всего земного шара и с древнейших времен применявшихся в народной медицине. Из китайского вида *Ephedra sinica* Stapf. (или *E. intermedia* Schrenk et Mayer) (местное китайское название Ма-Хуанг) Нагаи выделил в 1887 г. эфедрин. Псевдоэфедрин был найден в 1893 г. Мерком в европейской эфедре — *Ephedra helvetica* C. A. Meyer. Не все виды эфедры содержат алкалоиды. Они были найдены в *E. intermedia* Schrenk et Mayer, *E. monostachya* Spehr., *E. equisetina* Bunge, *E. sinica* Stapf., *E. monosperma* C. A. M., тогда как американские виды *E. trifurca* Torr Nordamer, *E. nevadensis* Wats., *E. californica* Wats. и *E. viridis*, а также *E. vulgaris* Rich., произрастающая в средней полосе СССР, не содержат ни эфедрина, ни псевдоэфедрина. Обычно во всех этих видах оба алкалоида находятся вместе, но их соотношение колеблется в широких пределах не только в зависимости от вида, но и от времени сбора и климатических условий. Суммарное содержание алкалоидов тоже подвержено сильным колебаниям и может изменяться для одного и того же вида от 0,2 до 2,5%. Из эфедр, встречающихся в СССР, наибольшим содержанием эфедрина отличается забайкальская *Ephedra monosperma* S. A. M. Среднеазиатские виды *E. intermedia* Schrenk et Mayer и *E. equisetina* Bunge содержат больше псевдоэфедрина, чем эфедрина.

Кроме эфедры эфедрин был найден также в *Sida cordifolia* L. (сем. мальвовых — *Malvaceae*), в тиссе ягодном — *Taxus baccata* (сем. тиссовых — *Taxaceae*) и в *Catha edulis* Forsk (сем. бересклетовых — *Celastraceae*). Эфедрин принадлежит, таким образом, к числу довольно широко распространенных алкалоидов, встречающихся в растениях разных семейств.

Кроме эфедрина и псевдоэфедрина из эфедры Ма-Хуанг были выделены еще метилэфедрин, норэфедрин и норпсевдоэфедрин (полученные синтетическим путем), а также и соответствующие рацематы.

В 1939 г. эфедрин и псевдоэфедрин были выделены Р. А. Коноваловой, С. Ю. Юнусовым и А. П. Ореховым из ремерии отогнутой — *Roemeria refracta* Stev. D. C. (сем. маковых).

Физические свойства

l-Эфедрин. Бесцветные кристаллы, темп. пл. 39—40° (в гидратной форме) или 73—74° (безводн.), темп. кип. 255°, $[\alpha]_D = -34,2^\circ$ (в водном растворе), $[\gamma]_D = -6,8\%$ (в спиртовом растворе). Растворим в воде,

спирте и эфире. Дает хлоргидрат, темп. пл. 216—217°, $[\alpha]_D = -34,5^\circ$. В отличие от хлоргидрата *d*-псевдоэфедрина нерастворим в хлороформе.

d-Э ф е д р и н — получен синтетически; по своим свойствам, кроме вращения ($[\alpha]_D = +6,5^\circ$), не отличается от левовращающего изомера.

Р а ц е м и ч е с к и й э ф е д р и н — темп. пл. 73—74°; хлоргидрат, темп. пл. 188—189°.

d-П с е в д о э ф е д р и н — темп. пл. 118—119°, $[\alpha]_D = +52,9^\circ$. Дает хлоргидрат, темп. пл. 182°, растворимый в хлороформе ($[\alpha]_D = +62^\circ$), и хлораурат, темп. пл. 126—127°.

l-П с е в д о э ф е д р и н — имеет те же свойства. Хлоргидрат, темп. пл. 182°, хлораурат, темп. пл. 126°.

Р а ц е м и ч е с к и й п с е в д о э ф е д р и н. Кристаллизуется из эфира, темп. пл. 118,2°. Хлораурат, темп. пл. 186—187°, хлоргидрат, темп. пл. 164°.

l-N-м е т и л э ф е д р и н $C_{11}H_{17}NO$ — образует иглы из метилового спирта, темп. пл. 87—88°, $[\alpha]_D = -29,2^\circ$.

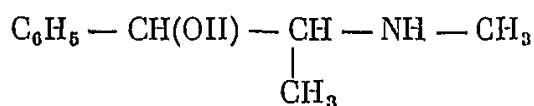
Н о р-*d*-п с е в д о э ф е д р и н $C_9H_{13}ON$ — образует таблички из бензола, темп. пл. 77—78°, $[\alpha]_D = +32,2^\circ$.

l-Н о р э ф е д р и н $C_9H_{13}ON$ — темп. пл. около 50°, $[\alpha]_D = -14,5^\circ$. Хлоргидрат, темп. пл. 171—172°, $[\alpha]_D = -33,3^\circ$.

Химические свойства и строение

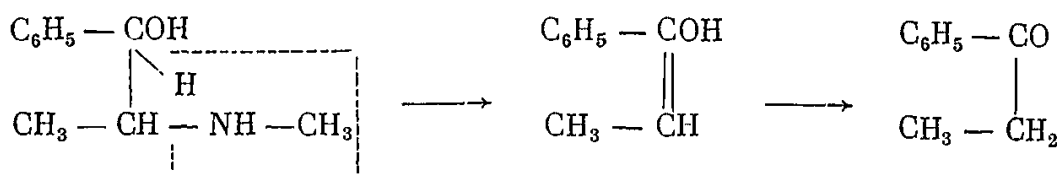
Э ф е д р и н и п с е в д о э ф е д р и н являются вторичными основаниями, содержащими N-метильную группу. Атом азота должен, следовательно, стоять в открытой цепи. Кислородный атом находится в виде гидроксильной группы, так как оба алкалоида дают диацетильные и дибензоильные производные. При окислении обоих алкалоидов получается бензальдегид или бензойная кислота. Это указывает на наличие фенильной группы. На основании этих данных мы можем развернуть их формулу следующим образом: $(C_6H_5)(NHCH_3)(OH)(C_3H_5)$. Строение остатка, к которому прикреплены группы C_6H_5 , $NHCH_3 \cdot OH$, ясно из следующих фактов. При сухой перегонке хлоргидрата эфедрина отщепляется метиламин и образуется пропиофенон (фенилэтилкетон) $C_6H_5-CO-CH_2-CH_3$. Это показывает, во-первых, что остаток C_3H_5 является нормальной пропильной группой и, во-вторых, что кислород находится при первом углероде, соседнем с фенильным остатком.

Таким образом, для установления структуры остается только решить вопрос о положении NH-метильной группы, для которой имеются две возможности

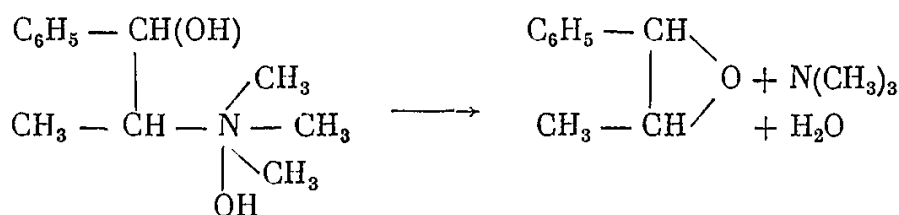


Этот выбор был сделан на основании следующих соображений: оба алкалоида оптически активны и обладают *разным* вращением, т. е. не могут быть оптическими антиподами. Далее, они легко переходят один в другой; это превращение может быть реализовано, например, нагреванием с крепкой соляной кислотой. Частичный переход одного алкалоида в другой наблюдается и при получении их кислотных производных. Мы можем поэтому считать оба основания за стереоизомеры. Но так как они не являются антиподами, то в их молекулах должны иметься по меньшей мере два асимметрических атома углерода. Этому условию удовлетворяет

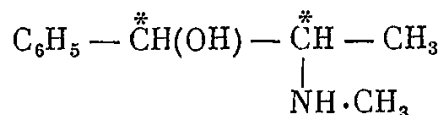
только первая из написанных выше формул. Она же легко объясняет распад с образованием пропиофенона



Гофманский распад эфедрина и псевдоэфедрина протекает подобно распаду 1,2-гидраминол (1,2-аминоспиртов) аналогичного строения с образованием α -этиленоксида



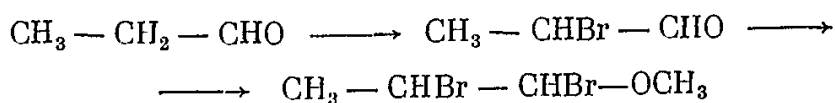
Формула



содержит два неодинаковых асимметрических атома углерода и позволяет, следовательно, ожидать существования четырех оптически активных форм и двух рацематов. Все эти вещества были получены синтетическим путем.

Синтез эфедрина и псевдоэфедрина. Ввиду того большого интереса, который возбудили ценные терапевтические свойства эфедрина, за последние годы было разработано много синтетических методов его получения.

Первый полный синтез всех четырех изомеров был сделан Шпетом в 1925 г. Исходным продуктом был пропионовый альдегид, который сначала бромировался, а затем действием HBr и CH_3OH переводился в 1,2-дибром-1-метоксипропан

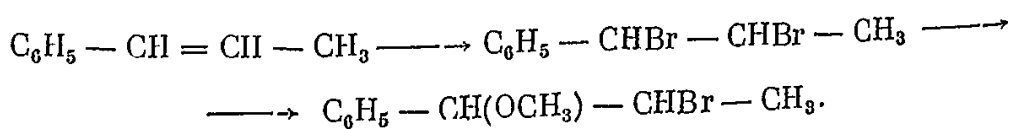


При действии фенилмагнийбромида на это вещество получался бромированный эфир $\text{C}_6\text{H}_5 - \text{CH}(\text{OCH}_3) - \text{CHBr} - \text{CH}_3$.

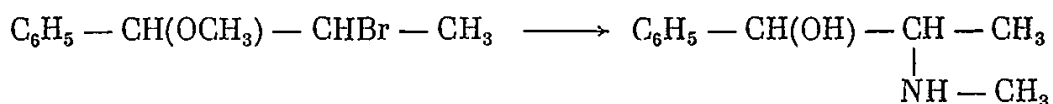
Действием метиламина, атом брома замещался на группу $-\text{NHCH}_3$, а метоксильная группа омылялась нагреванием с HBr



Полученное таким путем вещество оказалось рацемическим псевдоэфедрином. При втором синтезе Шпет исходил из фенилпропена, который переводился в дибромид; при нагревании последнего с метиловым спиртом происходит замена α -брома на метоксильную группу



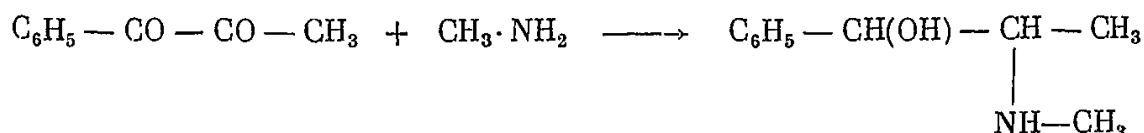
При нагревании с CH_3NH_2 происходит замена второго атома брома на группу $-\text{NH}-\text{CH}_3$. После отщепления метоксильной группы получается рацемический псевдоэфедрин



Этот синтетический рацемат был разложен (при помощи винной кислоты) на обе оптически активные формы, из которых правовращающая оказалась идентичной с природным *d*-псевдоэфедрином.

Для получения синтетического эфедрина описанный выше синтетический правовращающий псевдоэфедрин нагревался 15 час. с крепкой соляной кислотой. При этом получилось вещество, идентичное с природным *l*-эфедрином. Таким же точно путем синтетический *l*-псевдоэфедрин был переведен в *d*-эфедрин. Смесь обоих активных эфедринов дала рацемический эфедрин.

Кроме этих синтезов были описаны другие, из которых отметим только один, отличающийся своей простотой. При каталитическом восстановлении бензоилацетила в присутствии метиламина (при помощи коллоидального палладия) прямо получается, с выходом около 50% теории, рацемический эфедрин



Этими методами, допускающими разнообразные вариации, были получены не только все природные алкалоиды этой группы, но и длинный ряд гомологов и аналогов.

Фармакологические свойства и применение в медицине

Эфедрa с древнейших времен была известна в Китае и Японии как средство против кашля и других болезней. В Европе эфедрин стал широко применяться только начиная с 1924—1925 гг., когда было обращено внимание на его возбуждающее действие на симпатические нервы и стимулирующее действие на кровообращение. Повышает кровяное давление. Применяется главным образом при бронхиальной астме. Эфедрин за последние годы весьма широко используется в медицине. Действие псевдоэфедрина качественно сходно с эфедрином, но значительно слабее.

2. ГАЛЕГИН $C_6H_{13}N_3$

Г а л е г и н был выделен Танрэ в 1914 г. в количестве около 0,5% из семян *Galega officinalis* L. (сем. бобовых *Leguminosae*). Строение его было выяснено Барджером в 1923 г., а синтез сделан Шпетом в 1924 г.

Физические свойства

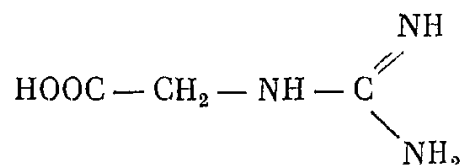
Свободное основание представляет собой очень гигроскопичные иглы, темп. пл. 60—65°, энергично притягивающие CO_2 из воздуха. Оптически неактивен.

Химические свойства и строение

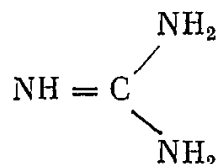
Однокислотное основание, дающее хорошо кристаллизующиеся соли. При нагревании галегина с $\text{Ba}(\text{OH})_2$ образуются летучее основание аминоамилен $\text{C}_5\text{H}_9\text{NH}_2$ и мочевины $\text{CO}(\text{NH}_2)_2$.

При гидрировании галегин легко присоединяет два атома водорода, и полученный таким образом дигидрогалегин $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{N}_3$ разлагается при нагревании с $\text{Ba}(\text{OH})_2$ на изоамиламин $(\text{CH}_3)_2\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{NH}_2$ и мочевины.

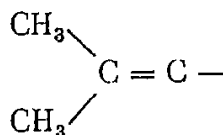
Далее, при окислении галегина получают ацетон и гуанидинуксусная кислота



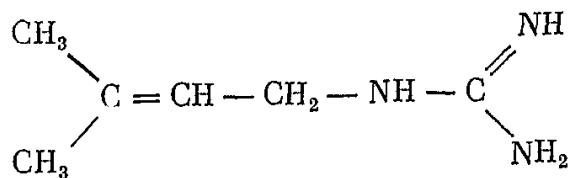
галегин является, таким образом, производным гуанидина



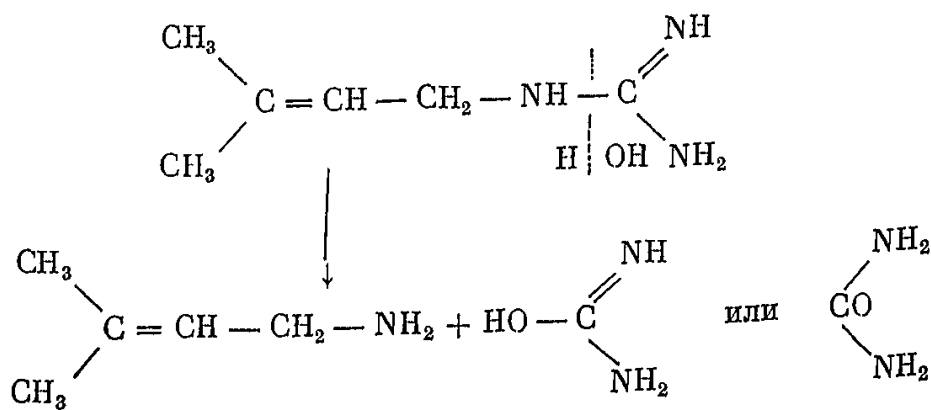
в котором имеется боковая, ненасыщенная, изоамильная группа. Образование ацетона при окислении показывает, что двойная связь находится в следующем положении:

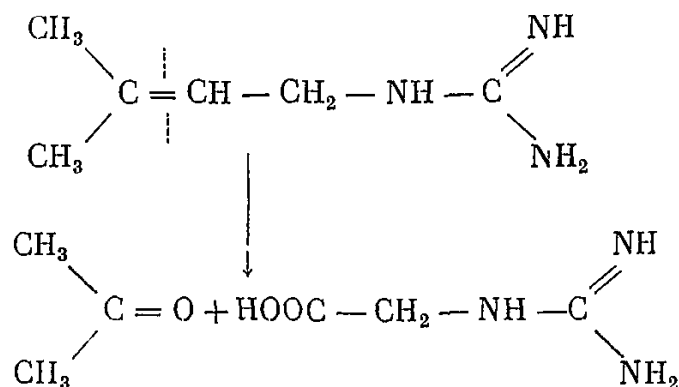


Мы приходим, таким образом, к следующей формуле строения галегина:

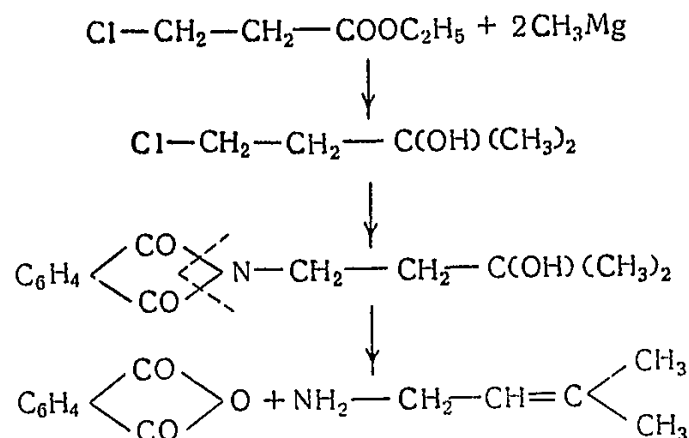


Указанные выше реакции распада легко понятны

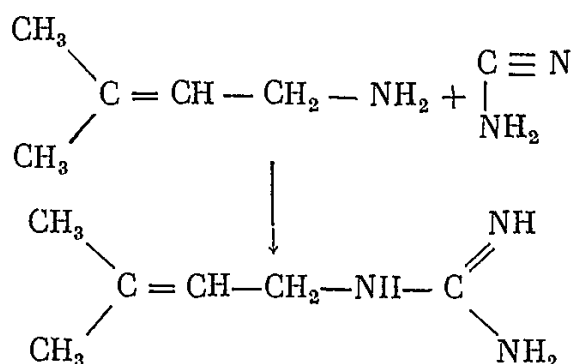




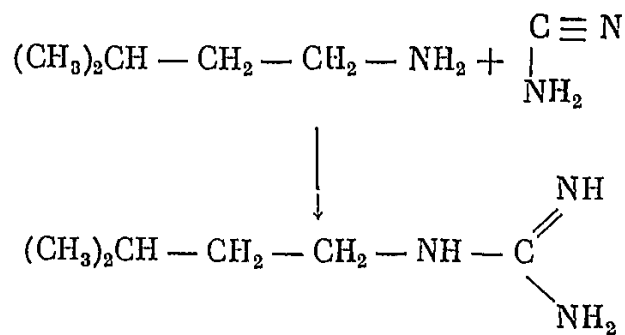
Синтез галегина и дигидрогалегина. Исходным веществом служит эфир β -хлорпропионовой кислоты, который с CH_3MgI дает соответствующий хлорированный спирт (диметил- β -хлорэтилкарбинол). Последний соединяется с фталымидкалием; при омылении фталевого производного происходит одновременно и отщепление воды с образованием ненасыщенного амина



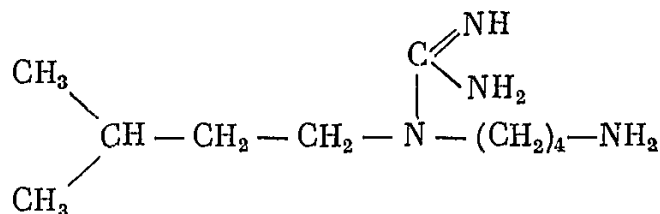
Амин, соединяясь с натриевым производным цианамида (общий способ получения гуанидиновых производных), дает галегин



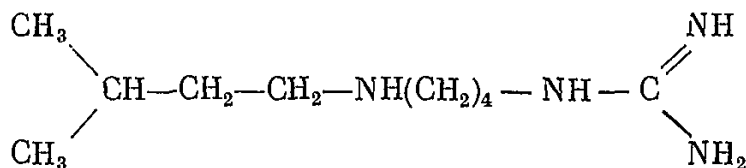
Дигидрогалегин был получен аналогичным путем из изоамплamina и цианамида



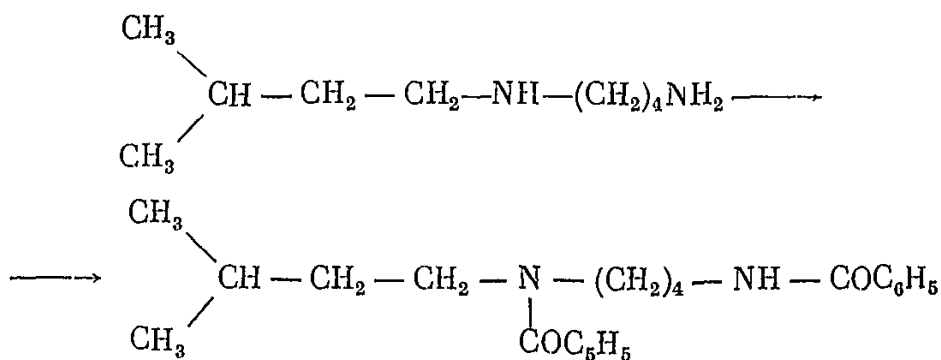
Для установления строения дигидросферофизина оставалось решить вопрос о положении гуанидиновой группы $\text{—C} \begin{smallmatrix} \text{=NH} \\ \text{\diagdown NH}_2 \end{smallmatrix}$, для которой имеются две возможности



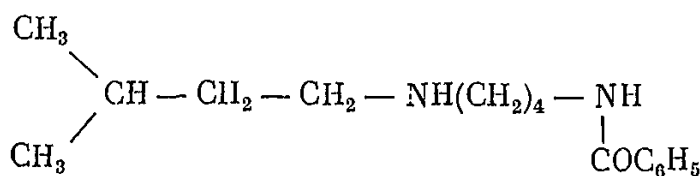
или



Положение гуанидиновой группы было доказано частичным синтезом дигидросферофизина и изодигидросферофизина. Для этого было получено дибензоильное производное N — изоамилпутресцина. Далее, при нагревании этого дибензоильного производного (I) со спиртовым раствором КОН, происходит частичное омыление с образованием двух монобензоильных соединений изоамилпутресцина (II) и (III), хлоргидраты которых плавятся соответственно при 92—93° и 191—192°

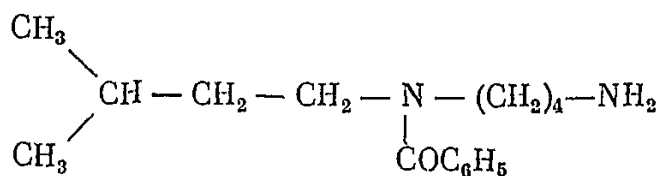


(I)



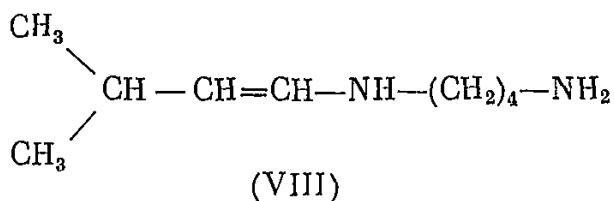
(II)

и

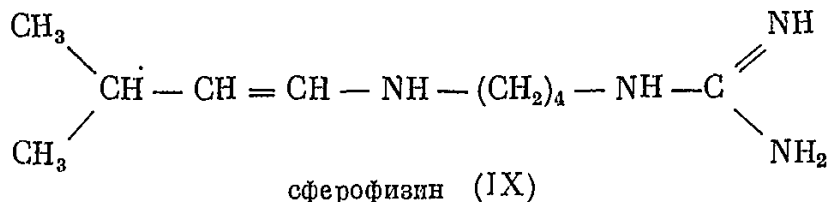


(III)

Для выяснения положения группы $\text{—COC}_6\text{H}_5$ в этих изомерах хлоргидрат соединения (II), темп. пл. 92—93°, подвергался действию HNO_2



а сферофизин представляет собой изопропилвинилагматин (IX)



Л и т е р а т у р а

1. М. М. Рубинштейн, Г. П. Меньшиков. Журн. общ. химии, 14, 161, 172 (1944).
2. В. М. Мерлис. Журн. общ. химии, 22, 347 (1952).

4. СМІРНОВІН $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_4$ И СМІРНОВІНІН $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_4$

Смирновин был выделен А. А. Рябининым [1] из надземных частей растения *Smirnowia turkestan* Вге (сем. бобовых — *Leguminosae*); собранных в мае 1947 г.

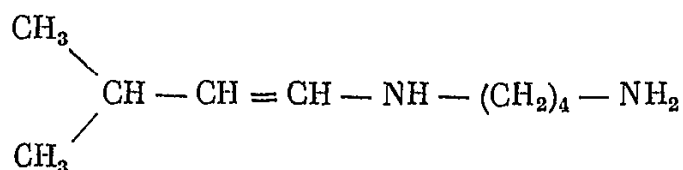
В этом растении, собранном в августе 1951 г. А. А. Рябининым и Е. М. Ильиной [2], смирновин не был обнаружен, но был найден алкалоид, названный смирновинином.

Физические свойства

Смирновин — аморфное основание. Из его солей только монопикрат прекрасно кристаллизуется в крупных, золотистых иглах, темп. пл. 153—154°. Смирновинин выделен в виде пикрата, плавящегося со вспениванием при 145°.

Химические свойства и строение

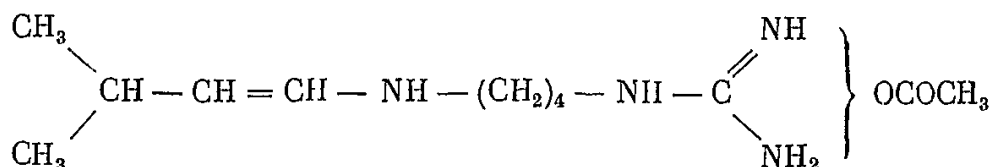
Гидролиз смирновина в кислой и щелочной среде приводит к глубокому его распаду. С раствором гидрата окиси бария смирновин образует изопропилвинилпутресцин



Совершенно по-другому проходит распад смирновина при нагревании его в разбавленных минеральных кислотах. При этом получают агматин и основание $\text{C}_{10}\text{H}_{22}\text{N}_4$ — изомер сферофизина.

При каталитическом гидрировании смирновин переходит в гидросмирновин, распадающийся при нагревании с H_2SO_4 на уксусную кислоту и основание, идентичное с дигидросферофизином.

Таким образом, смирновин — один из четырех возможных изомеров моноацетильного производного сферофизина



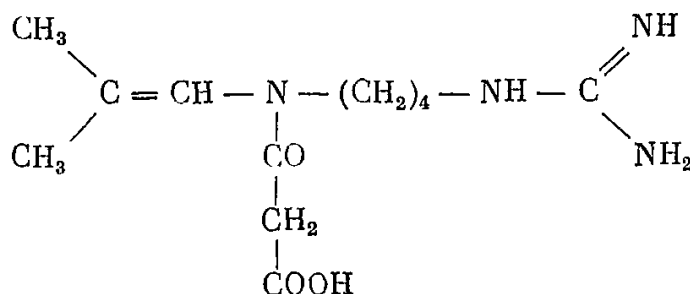
Положение ацетильной группы не установлено.

Смирновинин — $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_3\text{N}_4$. При нагревании до температуры плавления пикрат смирновинина переходит в смирновин $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_4$. Отсюда легко видеть, что они отличаются между собой на одну молекулу CO_2 .

При гидролизе смирновинина раствором $\text{Ba}(\text{OH})_2$ образуется бариевая соль малоновой кислоты.

Таким образом, смирновинин — карбоксильное производное смирновина. Положение остатка малоновой кислоты в смирновинине не доказано.

На основании некоторых соображений для смирновинина было предложено строение, близкое к смирновину, выраженное следующей возможной формулой:



Л и т е р а т у р а

1. А. А. Рябинин. Журн. общ. химии, 17, 2265 (1947).
2. А. А. Рябинин, Е. М. Ильина. Докл. АН СССР, 76, 851 (1951).

5. СУБАФИЛЛИН $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{O}_3\text{N}_2$

Из зеленых частей солянки малолистной — *Salsola subaphylla* С. А. М., var. *Arenaria* Drob. (сем. маревых — *Chenopodiaceae*), собранных в Кара-Кумах, А. А. Рябининым и Е. М. Ильиной [1] в 1949 г., выделен, наряду с бетайном, алкалоид с у б а ф и л л и н.

Физические свойства

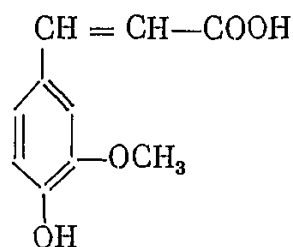
Субафиллин кристаллизуется в палевых, быстро желтеющих иглах, не имеющих определенной температуры плавления. Дает хлоргидрат, желтые иглы, нерезко плавящиеся, и монопикрат, существующий в двух формах: красные иглы или желтые призмы. Обе формы плавятся при $218,5^\circ$ (с разлож.). При нагревании или высушивании красная форма переходит в желтую.

Субафиллин нерастворим в большинстве органических растворителей, растворяется в спирте и горячей воде.

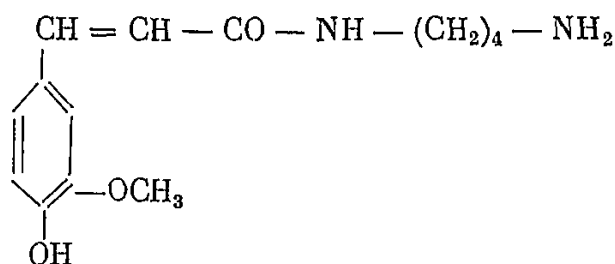
Химические свойства и строение

Субафиллин — однокислотное ненасыщенное основание; содержит гидроксильную и метоксильную группы. Один из атомов азота не имеет основных свойств.

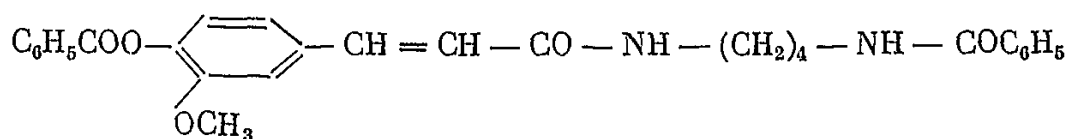
При каталитическом гидрировании субафиллин присоединяет одну молекулу водорода. Субафиллин дает дибензоильное производное $C_{28}H_{28}O_5N_2$. При нагревании субафиллина с раствором едкого кали образуются путресцин $C_4H_{12}N_2$ и 4-окси-3-метоксикоричная (фериловая) кислота



Отсюда для субафиллина следует строение 4-окси-3-метоксициннамилтетраметиленамина



Правильность этой формулы была подтверждена тем, что синтетически полученный N-4-бензоокси-3-метоксициннамил-N'-бензоилтетраметиленамина



оказался идентичным с дибензоильным производным субафиллина. Этот синтез был осуществлен действием монобензоилпутресцина на смешанный ангидрид бензойной и бензофериловой кислот [2].

Л и т е р а т у р а

1. А. А. Рябинин, Е. М. Ильина. Докл. АН СССР, 67, 513 (1949).
2. А. А. Рябинин, Е. М. Ильина. Докл. АН СССР, 86, 689 (1951).

6. ГОРДЕНИН $C_{10}H_{15}ON$

Горденин находится в прорастающем солоде (около 0,2%), из которого его выделил Лежэ в 1905 г., а также в кактусе — *Anhalonium Lewinii* Hennigs., из которого он был выделен Хефтером, назвавшим его ангалином. Идентичность обоих веществ была доказана Шпетом в 1923 г.

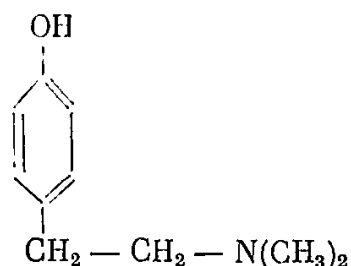
Физические свойства

Горденин кристаллизуется в бесцветных ромбических призмах, темп. пл. 118°. Оптически неактивен. Легко растворим в воде, спирте и эфире.

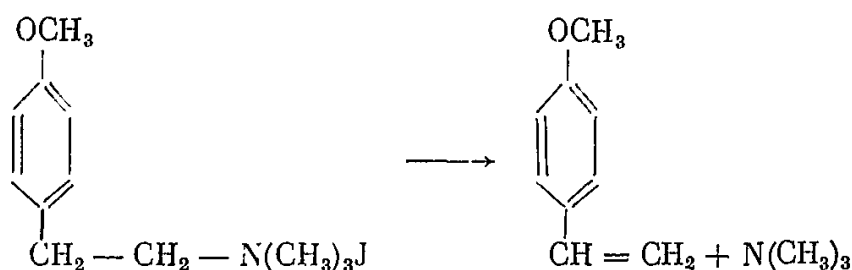
Химические свойства и строение

Кислород находится в горденине в виде гидроксильной группы фенольного характера. При окислении ацетильного производного была получена ацетил-п-оксибензойная кислота, что указывает на наличие

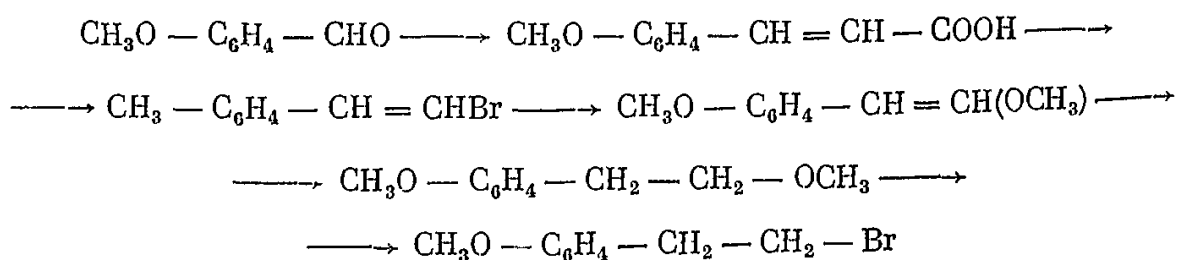
бензольного кольца, имеющего кроме гидроксильной группы еще боковую цепь в *п*-положении. Атом азота имеет третичный характер. При гофманском распаде отщепляется триметиламин, и получается виниланизол. Все эти реакции показывают, что горденин имеет строение



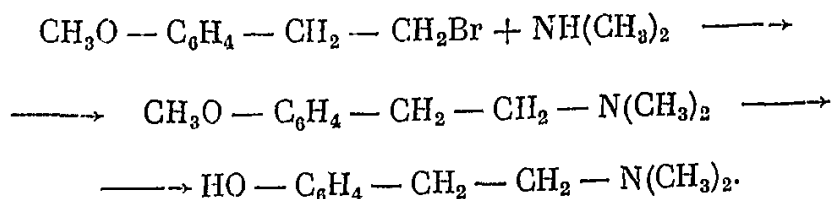
Гофманский распад протекает по схеме



Синтез горденина. Для горденина были описаны многие синтезы, из которых достаточно указать на один, при котором исходным продуктом является анисовый альдегид. Последний переводится, по реакции Перкина, в соответствующую коричную кислоту, которая бромруется и переходит в ω -бромстирол. Последний при действии CH_3ONa дает соответствующее метоксильное производное, которое сначала гидрируется, а затем его метоксильная группа замещается на бром



При действии диметиламина на этот бромид был получен метиловый эфир горденина, а из него путем омыления — и сам горденин



7. ГАЛОСТАХИН $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{ON}$

Из соляноколосника каспийского — *Halostachys caspica* (Pall.) С. А. М. (сем. маревых — *Chenopodiaceae*), широко распространенного в Средней Азии, Г. П. Меньшиков и М. М. Рубинштейн [1] в 1943 г. выделили алкалоид галостакхин и оптически неактивную аминокислоту $\text{C}_5\text{H}_{11}\text{O}_2\text{N}$.

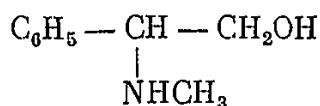
Физические свойства

Галостахин кристаллизуется в крупных, белых, очень гигроскопических призмах, темп. пл. 43—45°. Хорошо растворяется в воде и во всех органических растворителях. Дает кристаллический хлоргидрат — иглы, темп. пл. 113—114°, $[\alpha]_D = -49,6^\circ$.

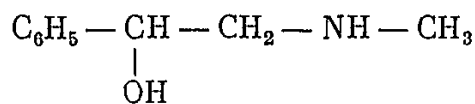
Химические свойства и строение

Галостахин — однокислотное, оптически активное основание. Азот вторичный, дает нитрозамин. Атом кислорода образует гидроксильную группу, что было доказано получением хлорпроизводного $C_9H_{12}Cl$ (заменой гидроксильной группы на хлор). При окислении галостахина при помощи $KMnO_4$ была получена бензойная кислота, что указывало на присутствие в молекуле галостахина фенильной группы.

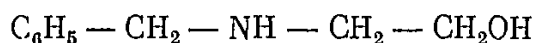
Наличие гидроксильной и фенильной групп, а также вторичного атома азота при составе алкалоида $C_9H_{13}ON$ делает для него возможным три следующие формулы строения:



(I)

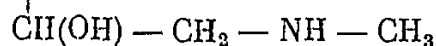


(II)



(III)

Формула (III), не имеющая асимметрического атома углерода, исключается, так как галостахин оптически активен. Выбор между двумя оставшимися формулами (I) и (II) был сделан на основании следующих экспериментальных данных. Галостахин метилировался у азота при помощи формальдегида и муравьиной кислоты, затем гидроксильная группа заменялась на хлор, и полученный хлорид восстанавливался амальгамой натрия. Полученное в результате указанных реакций соединение $C_{10}H_{15}N$ оказалось идентичным с фенетилдиметиламином — $C_6H_5CH_2 - CH_2N(CH_3)_2$. Этим было доказано, что алкалоид имеет строение фенилметиламинометилкарбинола



Г. П. Меньшиков и Г. М. Бородин [2] получили синтетический *dl*-галостахин, который был расщеплен на оптические антиподы.

Полученный таким образом *l*-галостахин оказался идентичным с природным *l*-галостахином. Этим было полностью подтверждено строение галостахина.

По своему строению и фармакологическому действию галостахин близок к эфедрину.

Л и т е р а т у р а

1. Г. П. Меньшиков, М. М. Рубинштейн. Журн. общ. химии, 13, 801 (1943).
2. Г. П. Меньшиков, Г. М. Бородин. Журн. общ. химии, 17, 1569 (1947).

8. ДАМАСЦЕНИН $C_{10}H_{13}O_3N$

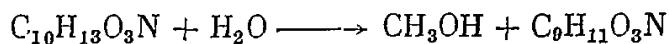
Д а м а с ц е н и н находится в семенах разных видов *Nigella* (сем. лютиковых — *Ranunculaceae*). Он был впервые выделен Шнейдером в 1889 г. из *Nigella damascena* L., в которой содержится в количестве около 0,3%.

Физические свойства

Дамасценин — бесцветная кристаллическая масса, темп. пл. 24—26°, темп. кип. 270°. Трудно растворим в воде, легко — в обычных органических растворителях.

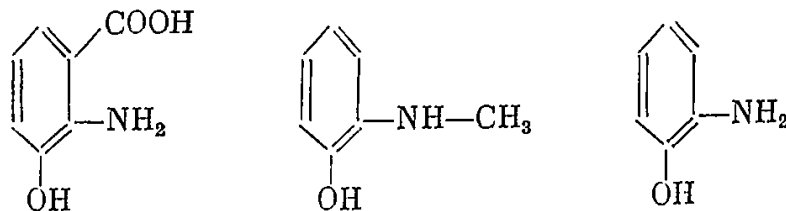
Химические свойства и строение

Дамасценин дает хорошо кристаллизующиеся соли, например: хлоргидрат $C_{10}H_{13}O_3N \cdot HCl$, темп. пл. 156°, и пикрат, темп. пл. 158—159°. При действии щелочей дамасценин легко омыляется с образованием метилового спирта и дамасцениновой кислоты



Он является, таким образом, метиловым эфиром карбоновой кислоты; кроме того, содержит еще метоксильную группу, так что его формула может быть развернута в $C_7H_7N(OCH_3)(COOCH_3)$.

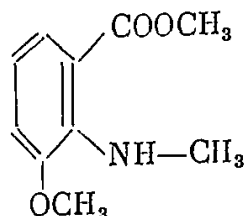
При нагревании дамасцениновой кислоты с HJ происходит деметилирование и образование производных м-оксибензойной кислоты, а именно о-амино-м-оксибензойной кислоты, N-метиламинофенола и о-аминофенола



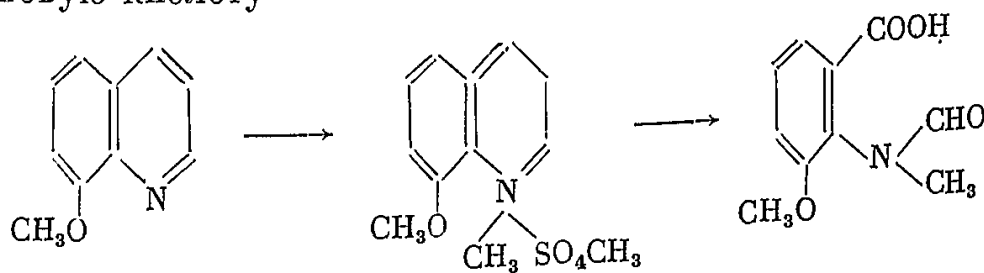
Это показывает, что атом азота стоит в боковой цепи в форме $-NHCH_3$, и формула дамасценина может быть дальше развернута в $C_6H_3(OCH_3)(COOCH_3)(NHCH_3)$.

Расположение этих групп следует из строения упомянутой выше о-амино-м-оксибензойной кислоты, получаемой при его распаде.

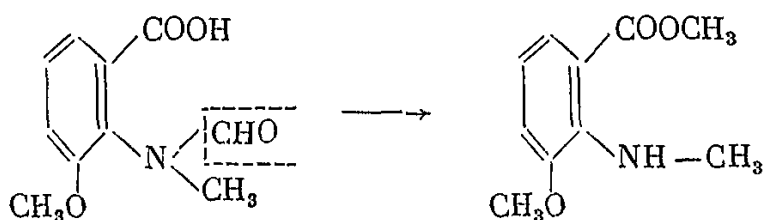
Строение дамасценина выражается, таким образом, формулой



Синтез дамасценина. Исходным продуктом является 8-метоксихинолин. Метосульфат последнего дает при окислении перманганатом формил-дамасцениновую кислоту



При нагревании с соляной кислотой последняя непосредственно дает дамасценин. При этом формильная группа отщепляется сначала в виде формальдегида, который и действует метилирующе на карбоксильную группу



9. КАПСАИЦИН $C_{18}H_{27}O_3N$

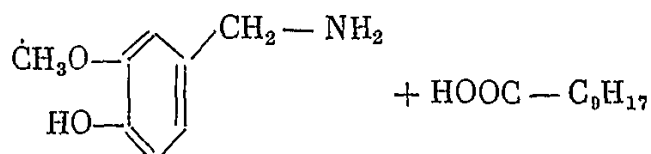
Капсаицин находится в количестве около 0,03 % в плодах красного перца — *Capsicum annuum* L. (сем. пасленовых — *Solanaceae*), из которого он был выделен уже давно (около 1875 г.) несколькими учеными.

Физические свойства

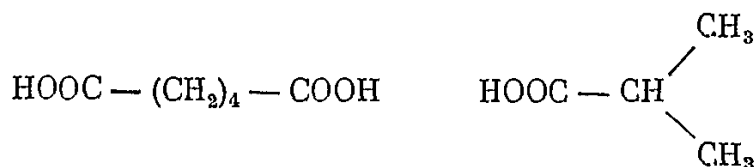
Капсаицин кристаллизуется из петролейного эфира в бесцветных табличках, темп. пл. 63—63,5°. Почти нерастворим в холодной воде, легко растворим в эфире, спирте, бензоле и едких щелочах.

Химические свойства и строение

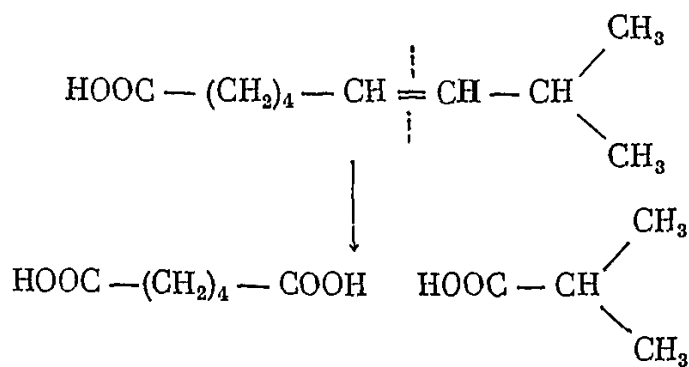
При гидролизе капсаицина щелочами он распадается на ваниллиламин и дециленовую кислоту $C_{10}H_{18}O_2$



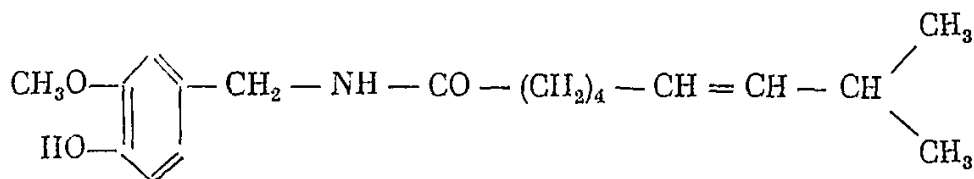
Строение этой кислоты следует из того, что при окислении капсаицина были получены адипиновая и изомасляная кислоты



Дециленовая кислота должна, следовательно, иметь строение Δ^6 -8-метил-децениновой кислоты

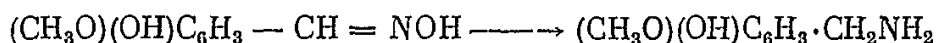


Капсаицин, который легко распадается на амин и кислоту, должен иметь строение ваниллиламида этой дециленовой кислоты

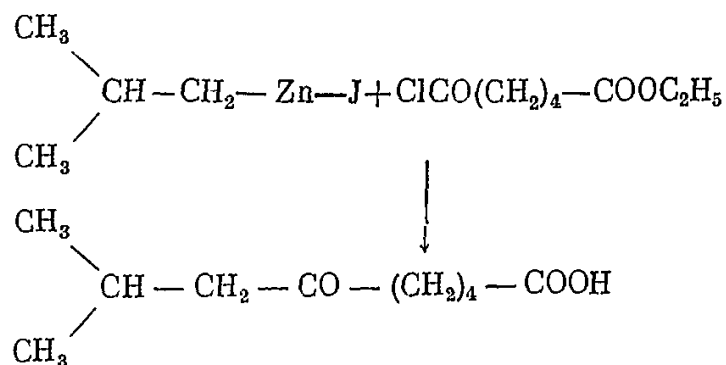


Синтез капсаицина. Этот синтез заключается в получении обоих компонентов: ваниллиламина и Δ^6 -8-метилноненовой кислоты, из которых легко получается и сам капсаицин.

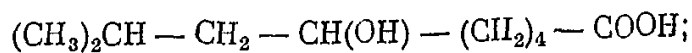
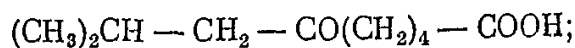
а) Ваниллиламин получается восстановлением оксима ванилина



б) Метилноненовая кислота была получена (Шпет, 1920) следующим путем. Моноэтиловый эфир хлорангидрида адипиновой кислоты и изобутилцинкиодид дают 8-метилнонанон-6-кислоту



Эта кетокислота восстанавливается в соответствующую оксикислоту; гидроксильная группа последней заменяется бромом и бромированная кислота нагревается с хинолином. При этом образуется смесь изомерных метилноненовых кислот, из которой и выделяется чистая Δ^6 -8-метилноненовая кислота



Из хлорангидрида этой кислоты и ваниллиламина получается вещество, идентичное с природным капсаицином.

10. ФАГАРАМИД $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_3\text{N}$

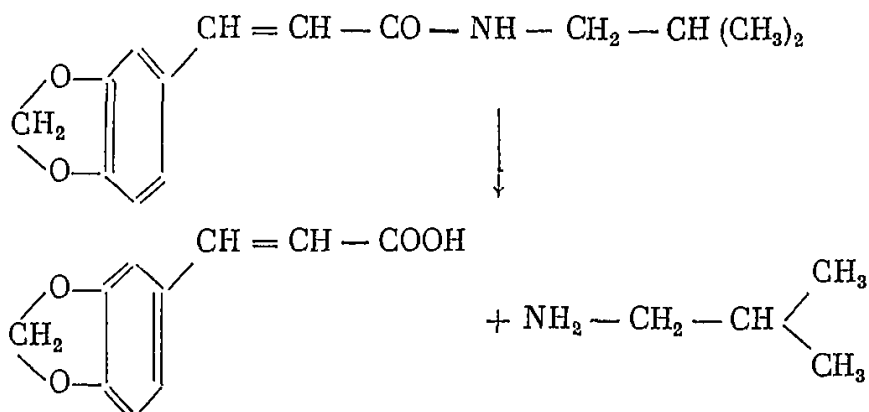
Фагарамид был найден Томсом в 1911 г. в *Fagara xanthoxyloides* Lam. (сем. рутовых — *Rutaceae*) и в *Xanthoxylum macrophyllum* Oliv.

Физические свойства

Фагарамид имеет вид хорошо образованных кристаллов, темп. пл. 119—120°.

Химические свойства и строение

При действии щелочей фагарамид распадается на изобутиламин и пиперонилакриловую кислоту. Отсюда ясно, что он имеет строение изобутил-амида этой кислоты



Фагарамид может быть легко получен обратно путем соединения этих компонентов.

11. КОЛХИЦИН $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{N}$

Колхицин находится во всех частях безвременника осеннего — *Colchicum autumnale* L. (сем. лилиевых — *Liliaceae*), в котором он был открыт Пельтье и Кавенту в 1819 г. Этот алкалоид найден и в других видах безвременника, например: *Colchicum speciosum* Stev. Н. Тараном [1], а также в видах *Merendera bulbicodium* Ram., *Gloriosa superba* L. Перро, а также Г. В. Лазурьевский и В. А. Масленникова выделили его из *Androsymbium gramineum* [2].

Из *Colchicum speciosum* Stev. А. А. Беэр с сотрудниками [3, 4] выделили новый алкалоид, названный ими колхицерином.

В 1950 г. из цветов и луковиц *Colchicum autumnale* L. Шантавый и Райхштейн [5, 6] выделили, кроме колхицина, 7 новых оснований: В, С, G, 1, D, E, F.

Физические свойства

Колхицин образует почти бесцветные аморфные блестящие, плавящиеся около $143-147^\circ$. Только в последнее время он был очищен хроматографией и получен в кристаллическом виде. Колхицин обладает способностью давать хорошо кристаллизующиеся соединения с разными растворителями: бензолом, спиртом, водой и т. д.

Так, например, известно соединение $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{N} + 1,5\text{H}_2\text{O}$, кристаллизующееся в иглах, а также $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{N} + \text{C}_6\text{H}_6$, темп. пл. 140° , $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{N} + \text{CH}_3\text{COOC}_2\text{H}_5$ — желтые иглы, темп. пл. $155-157^\circ$, $[\alpha]_D = -120,6^\circ$ (CHCl_3) и $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{N} + 1\text{CHCl}_3$. Легко растворим в воде, спирте и хлороформе, трудно растворим в бензоле. При облучении ультрафиолетовым светом колхицин переходит в свой изомер — люмпколхицин, кристаллизующийся в иглах, темп. пл. 220° . Имеется указание, что люмпколхицин образуется путем перемещения в молекуле колхицина двойных связей.

Колхицерин $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{O}_6\text{N}$ — изомер колхицина. Кристаллизуется в бесцветных призмах, темп. пл. $187-187,5$, $[\alpha]_D = -155^\circ$ (CHCl_3), -180° ($\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$) и -390° (H_2O). Дает аморфный пикрат, темп. пл. $128-131^\circ$. В отличие от колхицина плохо растворим в воде, хорошо в хлороформе и нерастворим в эфире и петролейном эфире.

В 1952 г. В. В. Киселевым, Г. П. Меньшиковым и А. А. Беэром [7] установлено, что колхицерин имеет состав $C_{43}H_{50}O_{11}N_2$ и представляет собой молекулярное соединение колхицина и нового алкалоида — колхамина.

Колхамин $C_{21}H_{25}O_5N$ — кристаллизуется из уксусноэтилового эфира в блестящих белых пластинках, темп. пл. $181-182^\circ$. Легко растворяется в хлороформе, этиловом и метиловом спирте, труднее в ацетоне. Не растворяется в серном эфире. Дает кристаллический хлоргидрат в виде желтых кристаллов, темп. пл. $216-217^\circ$ (с разлож.), и перхлорат, темп. пл. 264° (с разлож.).

Алкалоид В $C_{21}H_{23}O_6N$ — бледножелтоватые пирамиды, темп. пл. $264-267^\circ$, $[\alpha]_D = -171^\circ$ ($CHCl_3$) — низший гомолог колхицина.

Алкалоид С $C_{21}H_{23}O_6N$ — светложелтые пластинки, темп. пл. $176-182^\circ$, $[\alpha]_D = -130^\circ$ ($CHCl_3$) — изомер алкалоида В.

Алкалоид G $C_{22}H_{25-27}O_6N$ — темп. пл. $187-189^\circ$, $[\alpha]_D = -141^\circ$ ($CHCl_3$).

Алкалоид I $C_{22}H_{25}O_6N$ — бесцветные иглы, темп. пл. $184-186^\circ$, $[\alpha]_D = +309^\circ$ ($CHCl_3$) — изомер колхицина.

Алкалоид D $C_{21}H_{23}O_6N$ — бесцветные пластинки, темп. пл. $235-237^\circ$, $[\alpha]_D = +294^\circ$ ($CHCl_3$).

Алкалоид E $C_{21}H_{23}O_6N$ — светложелтые пластинки, темп. пл. $178-180^\circ$, $[\alpha]_D = -133^\circ$ ($CHCl_3$).

Алкалоид F $C_{21}H_{25}O_5N$ — бледножелтые призмы, темп. пл. $184-186^\circ$, $[\alpha]_D = -127^\circ$ ($CHCl_3$).

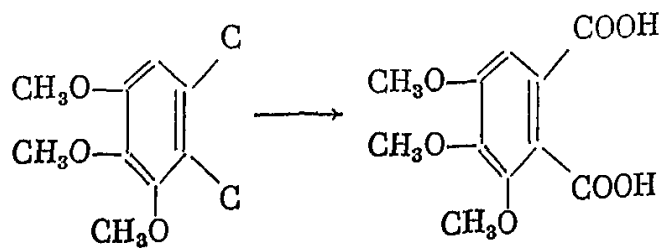
Химические свойства и строение

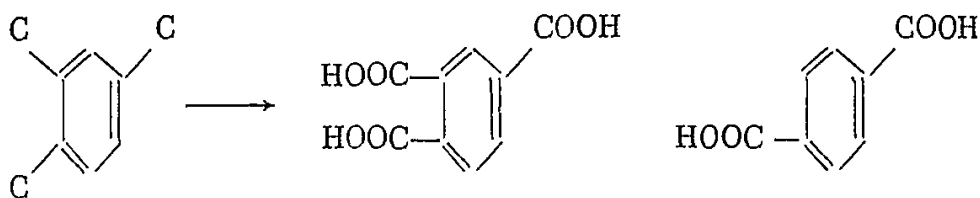
Колхицин не дает солей с обыкновенными кислотами и извлекается хлороформом из кислых растворов. Он, однако, способен давать двойные соли, например, $C_{22}H_{25}O_5N \cdot HCl \cdot HAuCl_4$.

Колхицин содержит четыре метоксильные группы, из которых одна омыляется очень легко щелочью и по своему характеру отличается от трех остальных. Кроме того, он содержит ацетильную группу, связанную с азотом, так что его формула может быть развернута в $C_{16}H_9O(ONH_2)(OCH_3)_3(NHCOCH_3)$.

При омылении метоксильной группы и отщеплении ацетила получается триметилколхициновая кислота $C_{16}H_9O(OH)(OCH_3)_3(NH_2)$. Если же проводить омыление разбавленной HCl , то сначала омыляется только одна метоксильная группа с образованием вещества, названного колхицеином $C_{21}H_{23}O_6N$. Омыляя это вещество далее соляной кислотой, удается отщепить ацетильную группу с образованием триметилколхициновой кислоты, формула которой может быть развернута в $C_{16}H_9O(OH)(OCH_3)_3(NH_2)$.

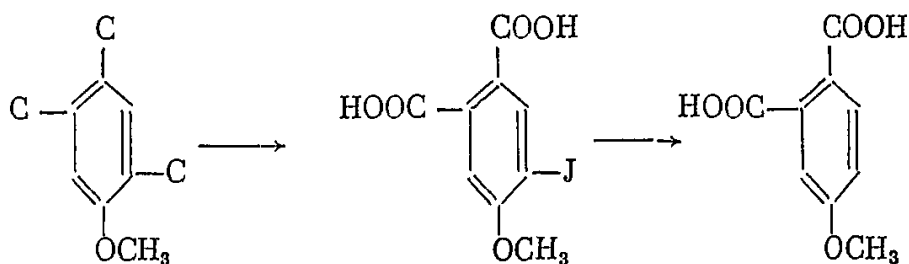
При окислении колхицина перманганатом была получена 3,4,5-триметоксифталевая кислота, а при сплавлении с KOH и последующем окислении получились терефталевая и тримеллитовая кислоты, что указывает на наличие: 1) бензольного кольца с тремя углеродами в положении 1,2,4 и 2) кольца с тремя метоксильными группами



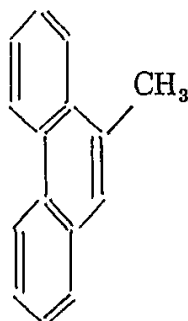


При действии иода и KOH на колхицин получается так называемый N-ацетилиодколхинол $C_{20}H_{22}NJO_5$ или $C_{15}H_8(OH)J(OCH_3)_3(NH-CO-CH_3)$.

При окислении этого вещества азотной кислотой и перманганатом получается иодметоксифталевая кислота, которая при восстановлении дает 4-метоксифталевую кислоту. Это доказывало наличие в колхицине третьего 6-членного кольца

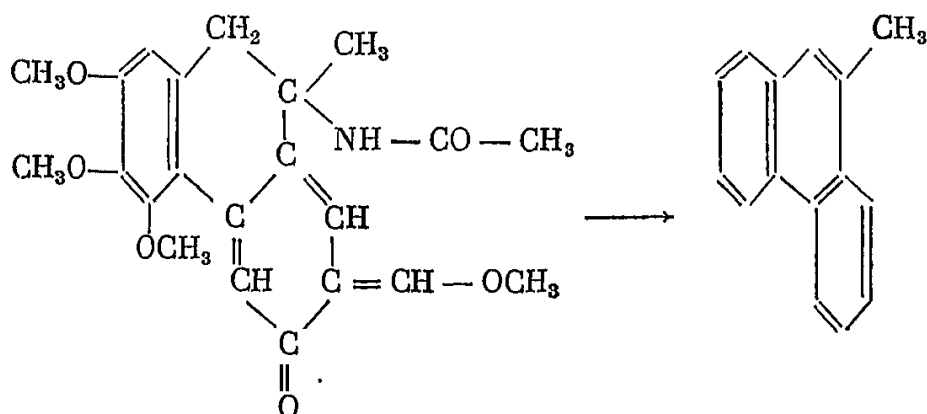


N-Ацетилиодколхинол переводится в этиловый эфир N-ацетилколхинола, который при гофманском распаде дает $N(CH_3)_3$ и тетраметоксиметилфенантрен; последний при перегонке с цинковой пылью дал 9-метилфенантрен (темпл. пл. $88-89^\circ$)

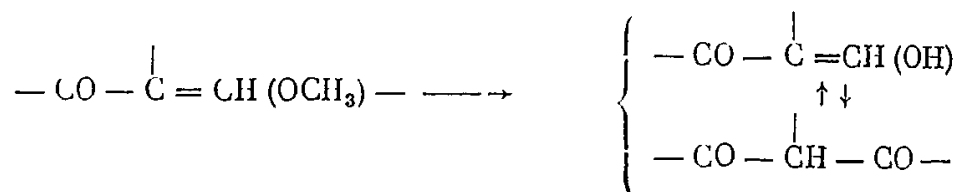


Таким образом, колхицин рассматривался как частично гидрированное производное 9-метилфенантрена.

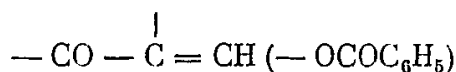
Принимая во внимание указанное выше расположение метоксильных групп в трех кольцах, Виндаус предложил для колхицина следующую формулу строения:



Колхицин является, таким образом, метиловым эфиром энольной формы β -дикетона, заключающего группировку

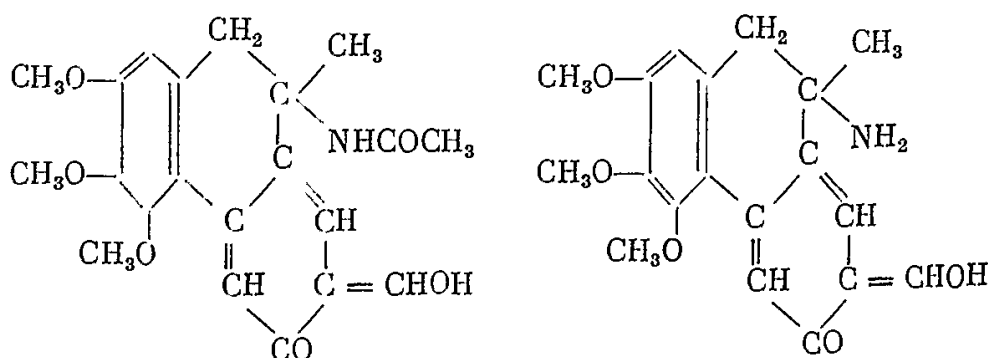


чем и объясняется легкая омыляемость четвертой метоксильной группы. Триметилколхициновая кислота не есть настоящая кислота с группой $-\text{COOH}$, а энольная форма дикетона, обладающая слабо кислыми свойствами. В пользу такого заключения о природе колхициновой кислоты говорит и то, что при бензоилировании колхициновой кислоты получается дибензоильное производное: одна бензоильная группа находится у азота, а вторая — при энольном кислороде

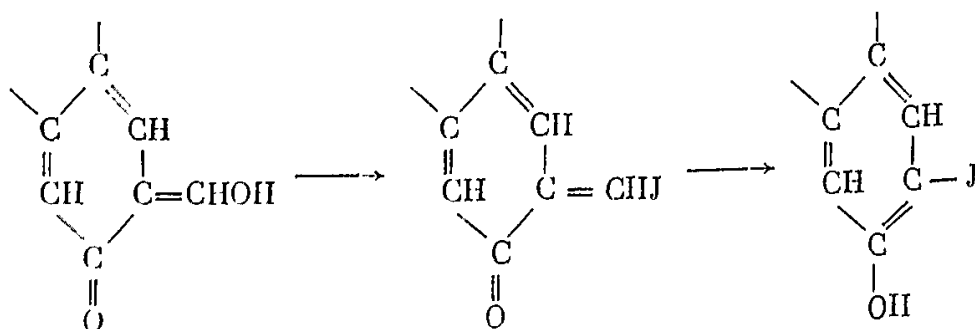


Образование такого дибензоильного производного было бы совершенно непонятно, если бы триметилколхициновая кислота была бы настоящей карбоновой кислотой.

Колхицин и триметилколхициновая кислота должны были иметь таким образом, строение



Образование ацетилиодколхинола происходит по схеме



Однако дальнейшие работы Кука и сотрудников [8, 9] показали, что колхицин не является производным фенантрена, и эта формула была пересмотрена.

Так, при действии азотистой кислоты на метиловый эфир колхинола получается левовращающий спирт $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{O}_5$, темп. пл. $115-116,5^\circ$, который, согласно указанной формуле, должен быть третичным карбинолом, производным 9,10-дигидрофенантрена. Однако свойства этого карби-

нола и его ультрафиолетовый спектр поглощения показали, что он не является производным фенантрена и содержит вторичноспиртовую группу.

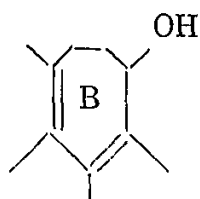
При действии P_2O_5 на метиловый эфир N-ацетилколхинола образуются метиловый эфир дезаминоколхинола $C_{19}H_{20}O_4$ и метиловый эфир изодезаминоколхинола. Реакция эта сопровождается отщеплением ацетамидной группы.

При перегонке дезаминоколхинола с цинковой пылью получается 9-метилфенантрен. Это позволило предположить, что метиловый эфир дезаминоколхинола и его изомер имеют соответственно строение 2,3,4,6- или 2,3,4,7-тетраметокси-9-метилфенантрена.

Однако синтетически полученные 2,3,4,6- и 2,3,4,7-триметоксифенантрен оказались не идентичными с метиловым эфиром дезаминоколхинола и его изомером.

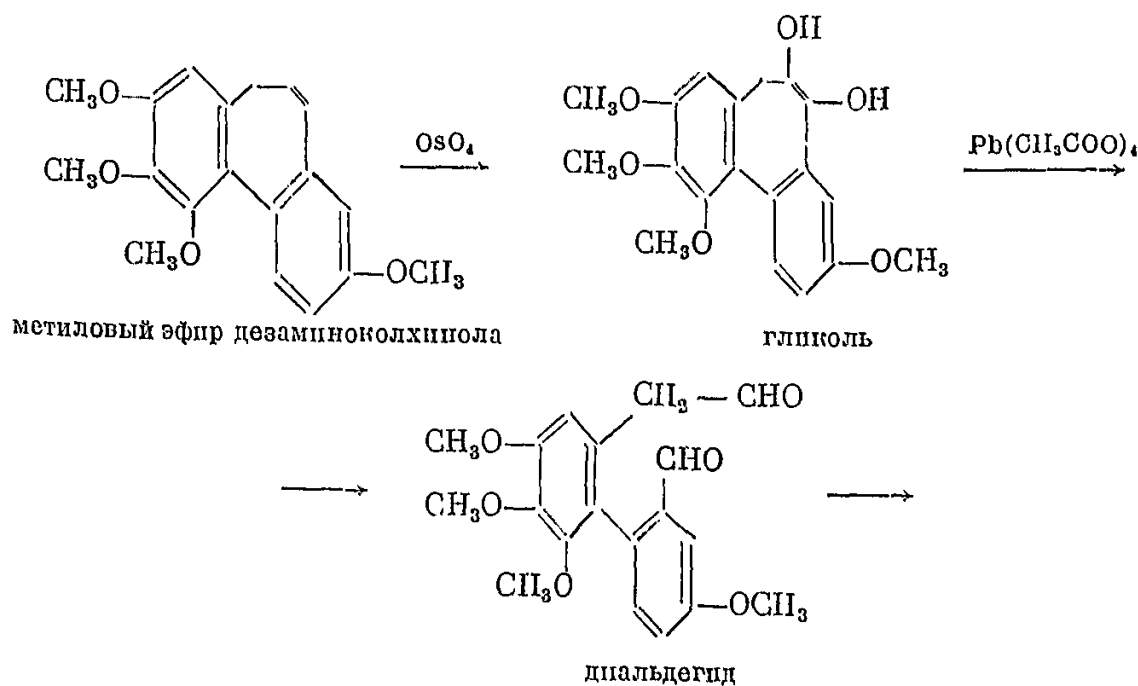
Образование 9-метилфенантрена из метилового эфира дезаминоколхинола могло быть вызвано внутримолекулярной перегруппировкой, имеющей место при жестких условиях реакции деметилирования, при перегонке с цинковой пылью.

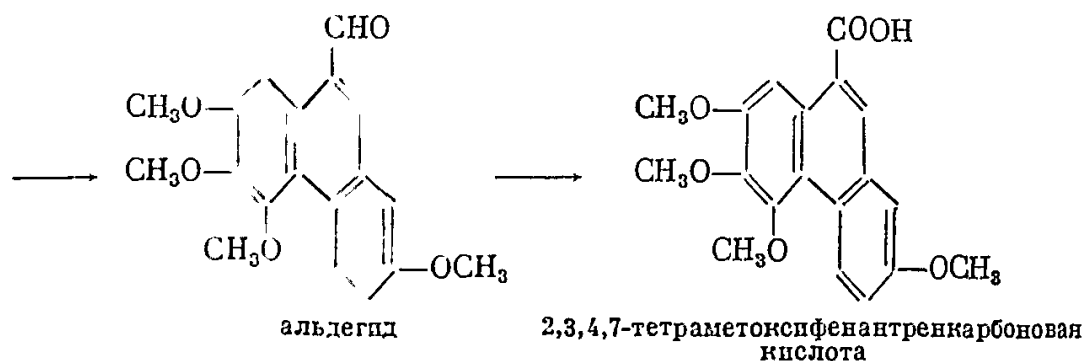
При наличии подобной перегруппировки можно было предположить, что кольцо В в колхицине может быть семичленным, а полученный спирт, таким образом, должен быть вторичным карбинолом



При окислении метилового эфира дезаминоколхинола четырехокисью осмия в эфире получается гликоль $C_{19}H_{22}O_6$, переходящий при действии тетраацетата свинца в диальдегид, затем в моноальдегид — 2,3,4,7-тетраметокси-10-фенантренальдегид, который при окислении $KMnO_4$ дает кислоту, идентичную с синтетически полученной 2,3,4,7-тетраметокси-10-фенантренкарбоновой кислотой.

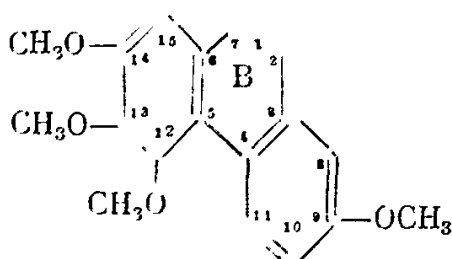
Таким образом, было подтверждено семичленное строение кольца В, а также положение четырех метоксильных групп в метиловом эфире дезаминоколхинола



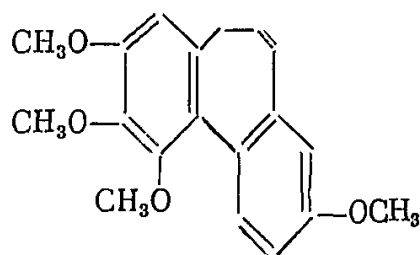


Аналогичные реакции окисления были проведены с метиловым эфиром изодезаминколхинола, отличающимся от метилового эфира дезаминколхинола положением двойной связи. В результате окисления были получены соответствующий гликоль и альдегид, идентичный с синтетически полученным 2,3,4,7-тетраметокси-9-фенантренаальдегидом.

Эти результаты привели к выводу, что метиловый эфир дезаминколхинола является 9,12,13,14-тетраметокси-3,4,5,6-дibenз- $\Delta^{1,3,5}$ -циклогептатриеном (I), а метиловый эфир изодезаминколхинола—9,12,13,14-тетраметокси-3,4,5,6-дibenз- $\Delta^{3,5,7}$ -циклогептатриеном (II)

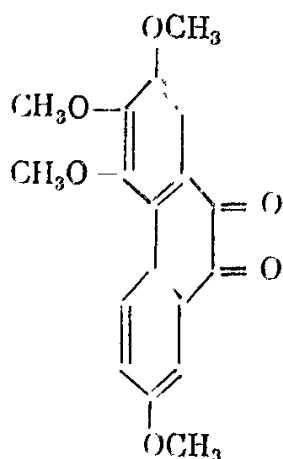


(I)

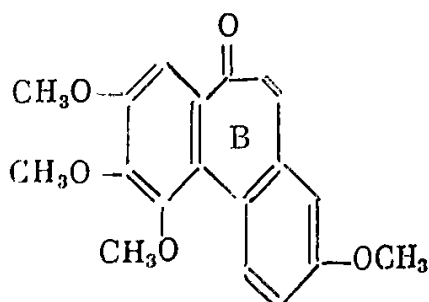


(II)

При окислении метилового эфира дезаминколхинола бихроматом натрия в уксусной кислоте были получены два вещества: 2,3,4,7-тетраметоксифенантренин (III) и 2-й продукт окисления—ненасыщенный кетон $C_{19}H_{18}O_5$ (IV), темп. пл. $109-111^\circ$.



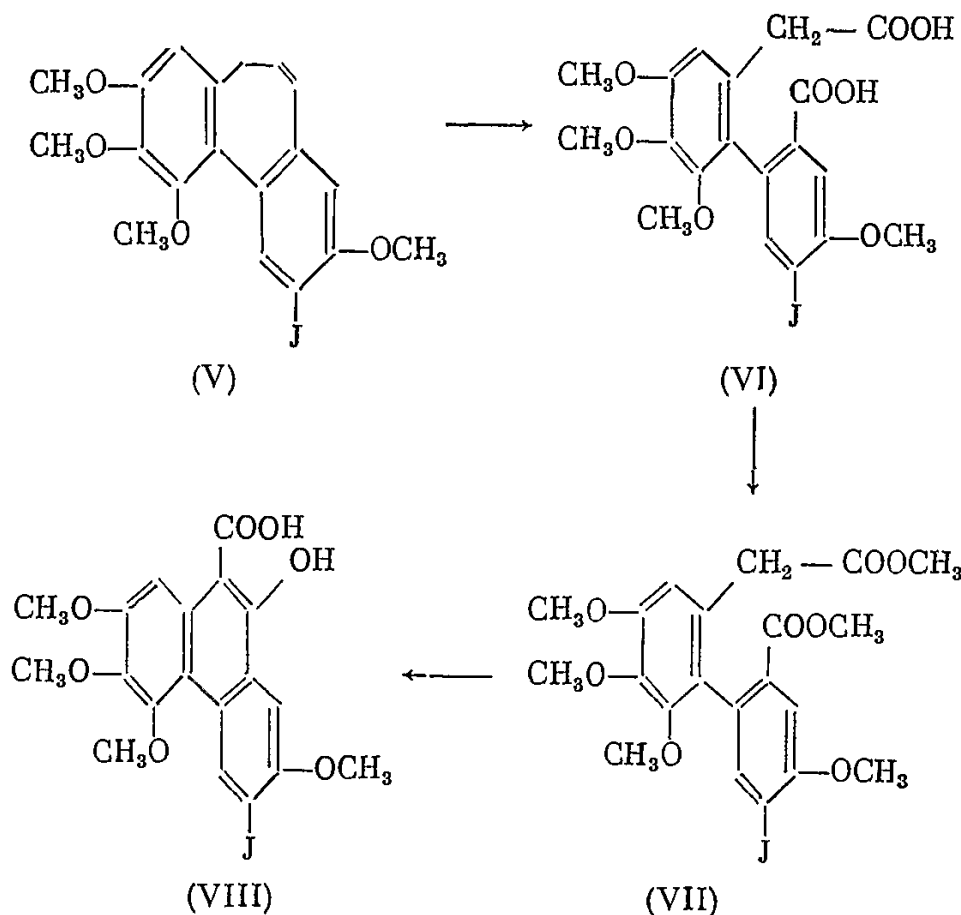
(III)



(IV)

Строение этого кетона подтверждено синтезом.

Семичленная структура кольца В в молекуле колхицина была также подтверждена [10] получением двуосновной кислоты при окислении метилового эфира дезаминодколхинола (V) перманганатом калия в ацетоне. Строение образовавшейся кислоты (VI) было доказано получением из нее диметилового эфира (VII) производного карбометоксифенантрола (VIII)



Наличие группы $-\text{CH}_2-$ в кислоте указывает на семичленную структуру кольца В.

Наконец, семичленная структура кольца В была доказана также синтезом метилового эфира колхинола [11].

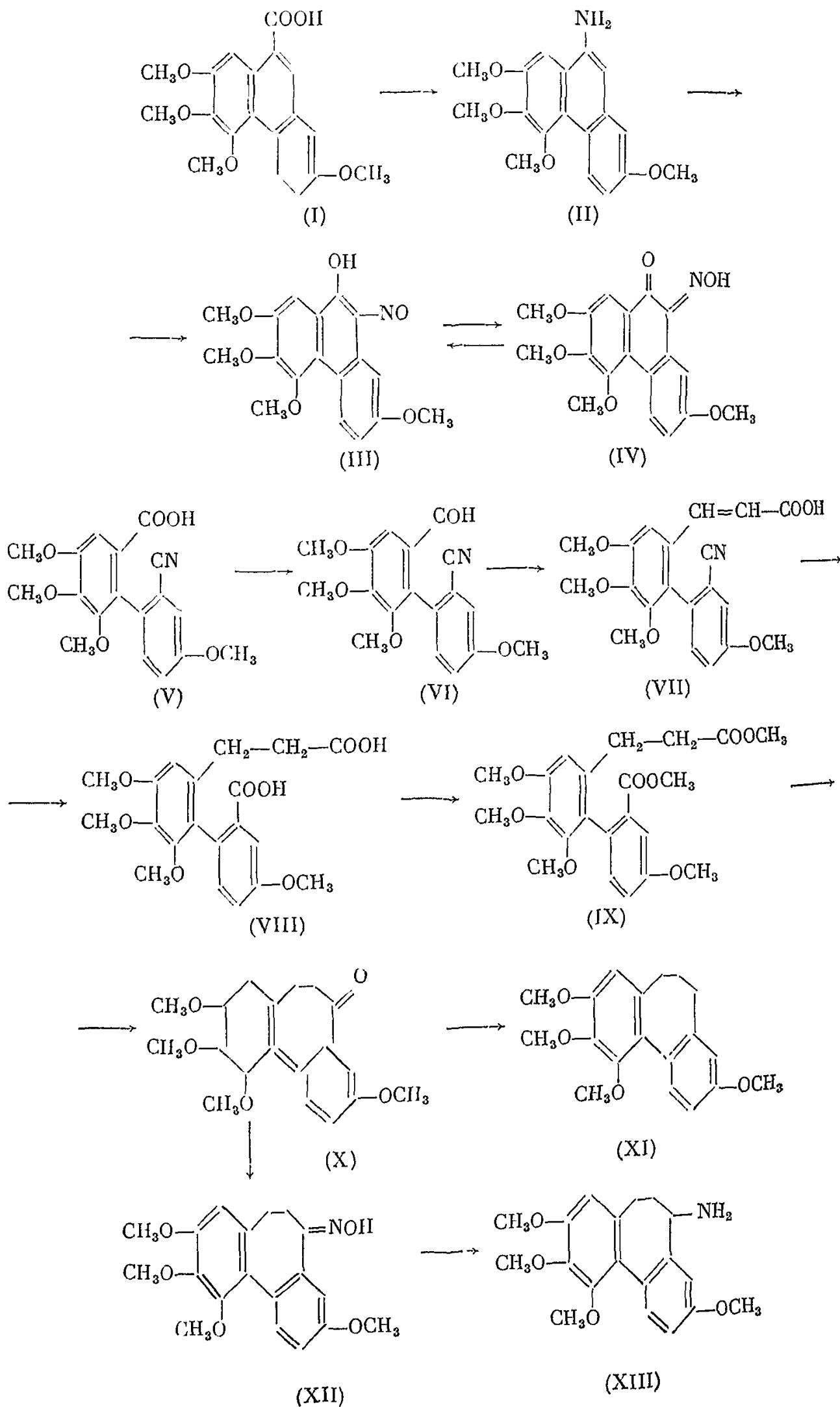
Синтез метилового эфира колхинола (см. схему на стр. 696). Исходным веществом для этого синтеза является 2,3,4,7-тетраметокси-10-фенантрен-карбоновая кислота (I), превращающаяся по способу Курциуса в соответствующий тетраметоксиаминофенантрен (II), переходящий при действии HNO_2 в нитрозофенантрол (III), таутомерный с хинонмонооксимом (IV). В результате бекмановской перегруппировки получается соответствующая цианокислота (V), переходящая сначала в хлорангидрид, а затем, при восстановлении, в цианальдегид (VI). При конденсации цианальдегида с малоновым эфиром и последующем декарбоксилировании была получена цианокоричная кислота (VII), которая гидрировалась и затем подвергалась гидролизу с образованием карбоксипропионовой кислоты (VIII). Дальнейшая циклизация диметилового эфира (IX) дала кетозфир (X).

При восстановлении этого кетона по Кнжперу был получен 1,2,3,9-тетраметоксидибензо-1,3-циклогептадиен (XI), идентичный с метиловым эфиром дигидродезаминоколхинола.

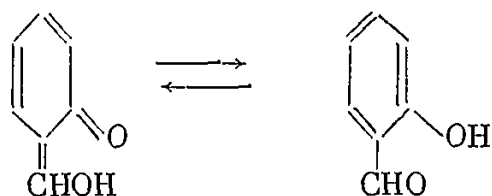
Из кетона (X) был получен оксим (XII), который при восстановлении превращался в вещество (XIII), оказавшееся идентичным с *dl*-метиловым эфиром колхинола, полученным при рацемизации природного метилового эфира колхинола.

Этот синтез подтверждает семичленную структуру кольца В, положение аминогруппы в колхиноле и доказывает строение колхицина за исключением кольца С.

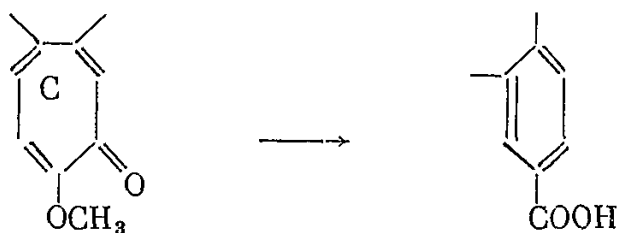
После установления семичленного строения кольца В в колхицине было обращено внимание на то, что шестичленная структура, предложенная для кольца С, также не вполне удовлетворительна для выражения свойств колхицина и колхицина, которые не дают карбонильных производных.



Кроме того, колхицин реагирует в таутомерной оксиметиленовой и оксиальдегидной форме

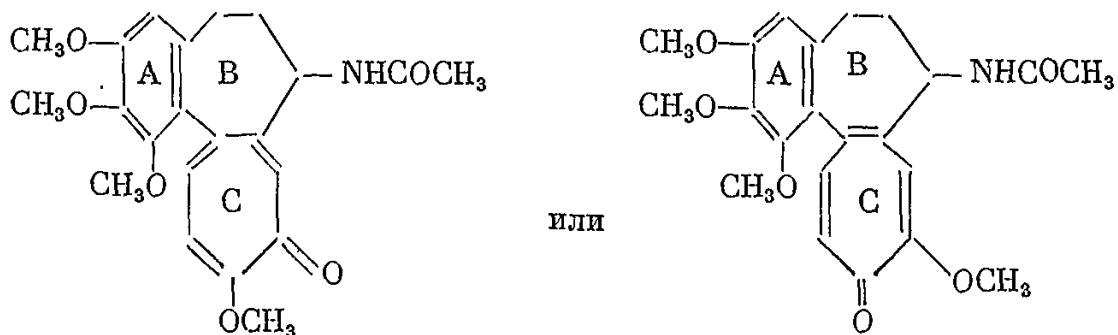


Однако свойства колхицина значительно отличаются от свойств оксиальдегида. Очень важные результаты, указывающие на семичленную структуру кольца С, получены [12, 13] при действии на колхицин спиртового раствора алкоголята. При этом уже на холоду происходит омыление метоксильной группы кольца С и ароматизация его с образованием кислоты, названной колхициновой



Реакция эта является характерной для некоторых соединений, имеющих семичленное кольцо.

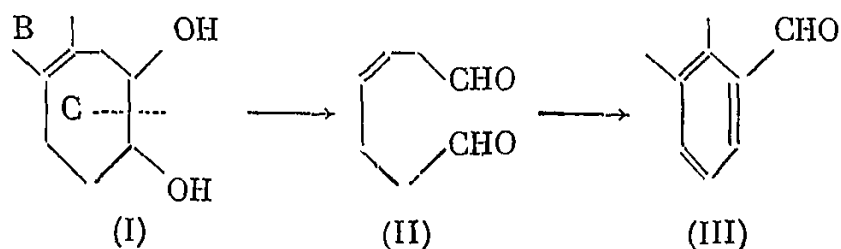
Указанные выше данные, а также некоторое сходство колхицина со стицитатовой кислотой позволили Дьюару [14] считать кольцо С в молекуле колхицина семичленным и предложить для колхицина одну из следующих формул:



Трополоновое строение кольца С было постулировано в результате изучения продуктов окисления гексагидроколхицина. Последний был получен при каталитическом восстановлении колхицина с никелем Ренея.

Гексагидроколхицин (I) обладает свойствами 1,2-диола, образует диацетильное производное и содержит двойную связь.

При окислении его NaJO_4 был выделен альдегид в виде 2,4-динитрофенилгидразона [15]. Полученный альдегид (III) мог образоваться из диальдегида (II) при альдольной конденсации



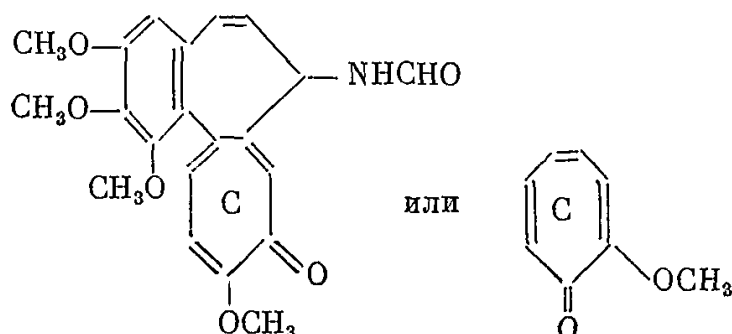
Кроме того, инфракрасный спектр поглощения колхицина и его производных показывает сходство их с соединениями, содержащими трополоновое кольцо.

Строение колхамина. Колхамин — вторичное основание, дает бензильное производное, содержит четыре метоксильные группы. Колхамин отличается от колхицина, повидимому, тем, что в колхамине у атома азота имеется метильная группа вместо ацетильной в колхицине.

Строение алкалоидов В, С, G, J, D, E, F [5, 6]. Алкалоид В содержит четыре метоксильные группы и вторичный атом азота. Сходство свойств этого основания с колхицином и нахождение обоих алкалоидов в одном растении навели на мысль о возможной близости их строения; различие этих алкалоидов заключается только в том, что вместо ацетильной группы у атома азота в колхицине, в молекуле алкалоида В находится формильная группа, что было доказано синтезом формилдезацетилколхицина.

Деацетилколхицин образует формильное производное, идентичное с алкалоидом В.

При кипячении с метилатом натрия в метаноле алкалоид В переходит в N-формилдезацетилколхициновую кислоту. Следовательно, алкалоид В имеет строение, соответствующее N-формилдезацетилколхицину



Алкалоид С содержит три метоксильные и одну гидроксильную группы. При действии на него диазометана получается вещество, идентичное с колхицином. Положение гидроксильной группы не установлено.

Алкалоид G содержит четыре метоксильные группы. При нагревании с разбавленной HCl он переходит в колхицин, а с метилатом натрия дает колхициновую кислоту. Этим устанавливается химическая и генетическая связь между алкалоидом G и колхицином.

Алкалоид J $C_{22}H_{25}O_6N$ — изомер колхицина. Содержит четыре метоксильные группы.

Алкалоид D содержит три метоксильные группы. С диазометаном переходит в алкалоид J.

Алкалоид E содержит три метоксильные группы. При метилировании диазометаном превращается в колхицин.

Алкалоид F содержит четыре алкоксильные группы. Возможно, является гомологом колхицина.

Л и т е р а т у р а

1. Н. Таран. Фармация, 38 (1940).
2. Perrot. Bull. Sci. pharmacol., 43, 257 (С., 1936, II, 3326); Г. В. Лазурьевский, В. А. Масленникова. Докл. АН СССР, 63, 449 (1938).
3. А. А. Беэр, Ш. А. Карапетян, А. И. Колесников, Д. П. Снягирев. Докл. АН СССР, 67, 883 (1949).
4. А. А. Беэр. Докл. АН СССР, 69, 369 (1949).
5. F. Santavy, Reichstein. Helv. Chim. Acta, 33, 1606 (1950).
6. F. Santavy. Pharm. Acta Helv., 25, 248 (1950).
7. В. В. Киселев, Г. П. Меньшиков, А. А. Беэр. Докл. АН СССР, 87, 227 (1952).
8. Cohen, Cook, Roe. J. Chem. Soc., 194 (1940).
9. Д. Кук, Д. Лудоп. Усп. химии, 940 (1952).
10. D. Tarbell, Frank, Fanta. J. Am. Chem. Soc., 68, 502 (1946).

11. R a p o r t, W i l l i a m s, C i s n e y. J. Am. Chem. Soc. 72, 3324 (1950); 73, 1414 (1951).
12. F. S a n t a v u. Helv. Chim. Acta, 31, 821 (1948).
13. М. Н. Ш у к и н а, Г. М. Б о р о д и н а, Ю. Н. Ш е й н к е р. Журн. общ. хим., 21, 735 (1951).
14. D e w a r. Nature, 141, 479 (1945); 166, 790 (1950).
15. A r n s t e i n, D. T a r b e l l, G. S c o t t, H. H u a n g. J. Am. Chem. Soc., 70, 1669 (1948); 71, 2448 (1949).

Фармакологические свойства и применение в медицине

Г а л е г и н — обладает инсулиноподобным действием, снижает содержание сахара в крови. Однако сравнительно с инсулином значительно менее активен.

С ф е р о ф и з и н — впервые исследован в СССР (П. М. Дозорцева). Снижает кровяное давление и вызывает сокращение мускулатуры матки. Применяется в медицинской практике для усиления родовой деятельности и ускорения сокращения матки, а также для лечения гипертонии.

Г а л о с т а х и н — впервые исследован в СССР (Ю. И. Сырнева). По характеру действия и активности близок к эфедрину.

К о л х и ц и н — вызывает возбуждение, затем паралич центральной нервной системы. Понижает болевую чувствительность. Вызывает тошноту, рвоту, понос, паралич сердца и дыхания. Алкалоид весьма токсичен. Отравление колхицином развивается медленно. В последние годы обращено внимание на его способность задерживать деление клеток и тормозить развитие экспериментальных опухолей у мышей. Колхицин предлагался в малых дозах для лечения ревматизма и подагры главным образом как болеутоляющее средство. Из-за высокой токсичности широкого применения не получил.

12. ТЕТРАМЕТИЛДИАМИНОБУТАН (ТЕТРАМЕТИЛПУТРЕСЦИН) $C_8H_{20}N_2$

Это вещество было изолировано Вильштеттером [1] в 1907 г. из *Hyoscyamus muticus* как побочный алкалоид. Р. А. Коновалова и О. Ю. Магидсон [2] в 1928 г. нашли, что среднеазиатский *Hyoscyamus reticulatus* L. содержит 1% этого алкалоида и только следы гиосциаминина.

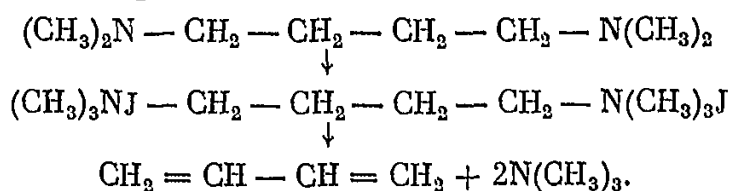
Физические свойства

Тетраметилдидиаминобутан — бесцветная жидкость, темп. кип. 169°. Оптически неактивен. Дает хорошо кристаллизующиеся соли (пикрат, хлораурат и др.).

Химические свойства и строение

Тетраметилдидиаминобутан — сильное двутретичное основание, содержащее четыре метильные группы, связанные с азотом.

Строение его было доказано тем, что при гофманском распаде он уже в первой стадии дает триметиламин и 1,3-бутадиен.



Л и т е р а т у р а

1. W i l l s t ä t t e r. Ber., 40, 3869 (1907).
2. Р. А. К о н о в а л о в а, О. Ю. М а г и д с о н. Arch. Pharm., 266, 449 (1928).

ОТДЕЛ ОДИННАДЦАТЫЙ

ПРОИЗВОДНЫЕ ЦИКЛОПЕНТЕНОФЕНАНТРЕНА

ГРУППА СТЕРОИДНЫХ АЛКАЛОИДОВ

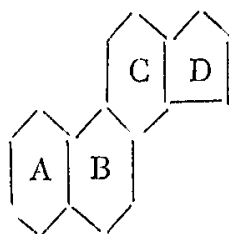
Эта группа охватывает большое число алкалоидов, выделенных из растений сем. пасленовых — *Solanaceae*, лилейных — *Liliaceae* и лютиковых — *Ranunculaceae*.

Представители этой группы — алкалоиды сложного состава, которым дается общее название **соланинов**. Эти вещества являются глюкоалкалоидами, т. е. такими веществами, в которых имеется основной остаток, называемый «аглюконом», связанный с одной или несколькими молекулами глюкозы или других сахаров.

Эти алкалоиды имеют некоторое значение, потому что часть растений, содержащих их, являются распространеннейшими предметами питания, как, например, *Solanum tuberosum* L. (картофель) и *Solanum lycopersicum* L. (помидоры). Если в таких растениях по каким-либо причинам содержание глюкоалкалоидов повысится, то это может повести к массовым отравлениям.

Вторым представителем этой стероидной группы является большое количество **вератровых алкалоидов**.

В основе структуры этих веществ лежит скелет циклопентенофенантрена, связанный с гетероциклической кольцевой системой



Характерной реакцией для алкалоидов этой группы, так же как и для стеринов, содержащих гидроксильную группу у углерода 3, является осаждение их дигитонином.

І. ГРУППА СОЛАНИНОВ

Присутствие соланинов было указано для следующих видов: *Solanum tuberosum* L., *S. dulcamara* L., *S. grandiflorum* R. et Pav., *S. sodomaeum* L., *S. angustifolium* R. et Pav., *S. lycopersicum* L., *S. nigrum* L., *S. pseu-*

docapsicum L., *S. crispum* P., *S. chenopodium*, *S. verbascifolium* L., *S. insanum* L., *S. villosum* Wild., *S. auriculatum* A. et T., *S. demissum*, *S. Parodii* и некоторых других.

Из этих видов выделены и химически изучены следующие алкалоиды:

1. Соланин Т $C_{45}H_{73}O_{15}N$.
2. Соласонин (соланин S) $C_{45}H_{73}O_{16}N$.
3. Солапокапсин $C_{26}H_{44}O_2N_2 \cdot H_2O$.
4. Солаурицин $C_{45}H_{73}O_{16}N \cdot 2H_2O$.
5. Солангустин $C_{33}H_{53}O_7 \cdot H_2O$.
6. Демиссин $C_{50}H_{83}O_{20}N$.
7. Томатин $C_{50}H_{81}O_{21}N$.

1. СОЛАНИН Т $C_{45}H_{73}O_{15}N$

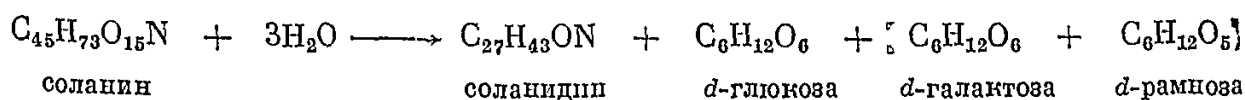
Физические свойства

Для соланина Т было предложено более десяти различных брутто-формул, что объясняется сравнительной трудностью его очистки и тем, что при высоком молекулярном весе из результатов анализов трудно вывести точную формулу. Последняя формула, $C_{45}H_{73}O_{15}N$, данная для соланина, достоверна.

Соланин кристаллизуется в виде бесцветных, игольчатых кристаллов. После высушивания при 100° плавится при 285° (с разлож.), размягчение и сжигание начинается при 235° ; $[\alpha]_D = -42^\circ$ (в разбавл. HCl). Почти нерастворим в воде, эфире и хлороформе, растворим в горячем спирте. Соли соланина аморфны, кроме кристаллического хлоргидрата, темп. пл. 212° (с разлож.).

Химические свойства и строение

Соланин устойчив по отношению к щелочам, но при нагревании с разбавленной HCl происходит его расщепление на соланидин и три молекулы сахаров: рамнозы, галактозы и глюкозы, по схеме



На основании опытов частичного гидролиза выяснилось, что порядок, в котором расположены молекулы сахаров, соответствует выше написанному уравнению распада соланина.

Строение соланидина. Формула $C_{27}H_{43}ON$ для соланидина, продукта гидролиза соланина, теперь общепризнана.

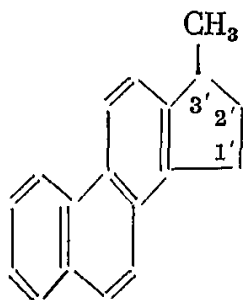
Соланидин кристаллизуется из спирта в иглах, темп. пл. $218-219^\circ$, $[\alpha]_D = -28,5^\circ$ (C_2H_5OH). Дает довольно трудно кристаллизующиеся соли: хлоргидрат в виде призм, темп. пл. 345° (с разлож.), и подметилат, темп. пл. 280° (с разлож.).

Насыщенное третичное основание, не содержит N-метильной группы. Кислород находится в виде спиртовой гидроксильной группы; легко дает ацильные производные (ацетил, формил, пальмитилсоланидин). При нагревании хлоргидрата соланидина или при перегонке его пальмитинового эфира

происходит отщепление воды (или пальмитиновой кислоты) с образованием ненасыщенного соланидена $C_{27}H_{41}N$. Соланиден — прекрасно кристаллизующееся вещество, темп. пл. 167° , идентичен с солантреном, еще ранее полученным в качестве побочного продукта при гидролизе соланина, а также найденным в клубнях картофеля.

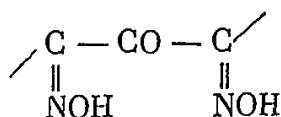
Солантрен содержит две этиленовые связи и при гидрировании дает тетрагидросолантрен (соланидан) $C_{27}H_{45}N$, темп. пл. 164° , $[\alpha]_D = +30,4^\circ$ ($CHCl_3$).

Соланидин содержит три С-метильные группы и одну этиленовую связь (дает дигидросоланидин). При дегидрировании соланидина при помощи Se получен углеводород $C_{18}H_{16}$, темп. пл. $126-127^\circ$ [3'-метил-1,2-циклопентенофенантрен (углеводород Дильса), характерный продукт дегидрирования стеринов]



Соланидин дает трудно растворимый дигитонид, что является характерной реакцией на стеринны, у которых гидроксильная группа находится в положении 3. Таким образом, в основе молекулы соланидина имеется стероидная система.

При дегидрировании соланидина нагреванием с порошком меди при $160-300^\circ$ получается соланидон $C_{27}H_{41}ON$. Этот кетон конденсируется с бензальдегидом и дает с азотистой кислотой диизонитропроизводное

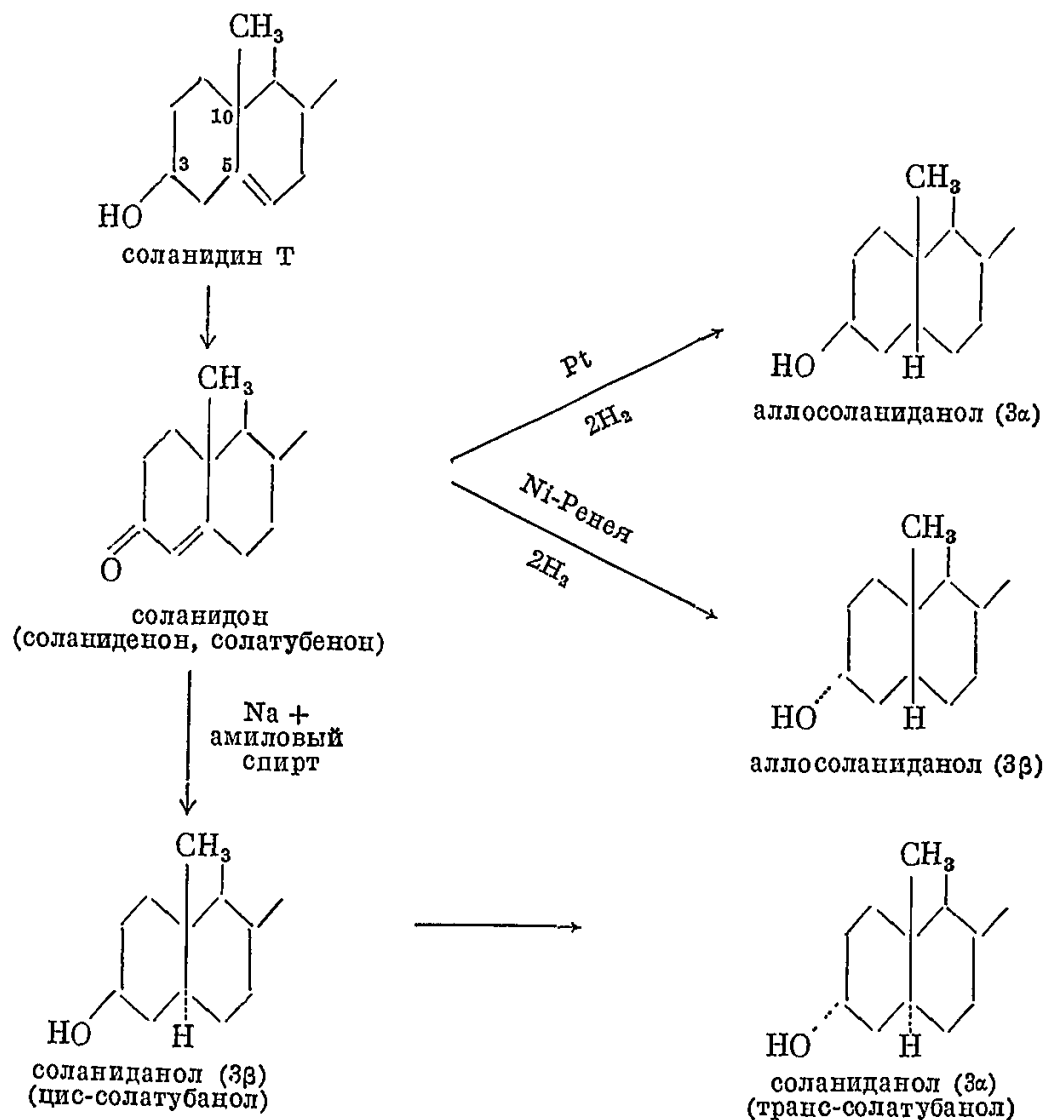


что указывает на имеющуюся в нем группировку ($-CH_2-CO-CH_2-$) вместо группировки $-CH_2-CH-OH-CH_2-$ в соланидине.

Соланидон представляет собой α,β -ненасыщенный кетон и имеет карбонильную группу в положении 3 (дает характерную для 3-кетостероидов реакцию с м-динитробензолом). При восстановлении этого кетона при помощи натрия и спирта образуется не соланидин, а изомер солатубин (Δ^4 -соланиденол), представляющий собой смесь цис- и транс-изомеров, что обусловлено перемещением двойной связи в соланидине из положения C_5-C_6 в C_4-C_5 в соланидоне.

Здесь имеется полная аналогия с превращением холестерина в холестерон, что также подтверждает принадлежность соланидина к производным стеринов.

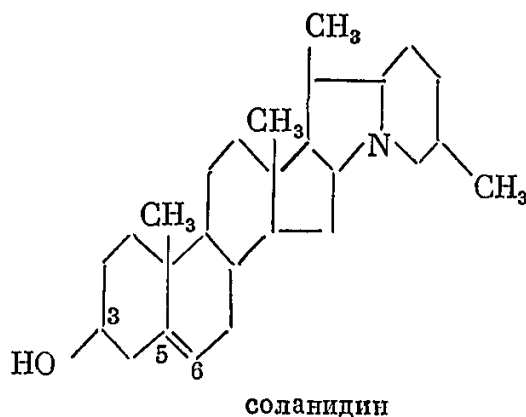
При каталитическом гидрировании соланидона, в зависимости от условий восстановления, были получены 4 стереоизомерных дигидросоланидина: соланиданол-3(β), соланиданол-3(α), аллосоланиданол-3(β) и аллосоланиданол-3(α) [1, 2]. Ниже показан ход превращений колец А и В:



Оставалось, таким образом, выяснить строение гетероциклического остатка $C_7H_{15}N$, что и было сделано Прелогом и сотрудниками [2].

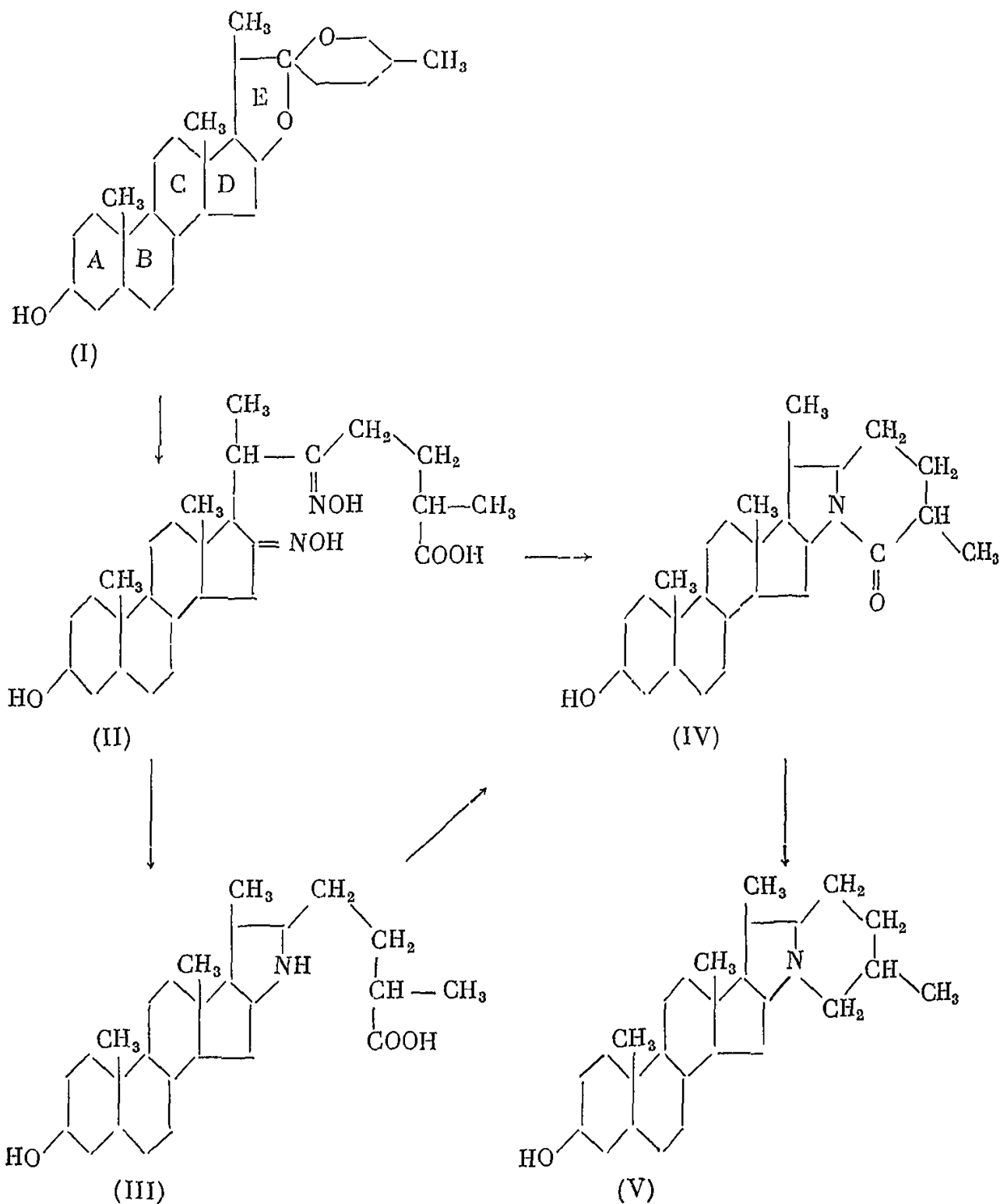
Среди продуктов дегидрирования соланидина при помощи Se был выделен 5-метил-2 этилпиридин, идентичный с синтетически полученным.

На основании этих исследований для соланидина предложена формула [3]:

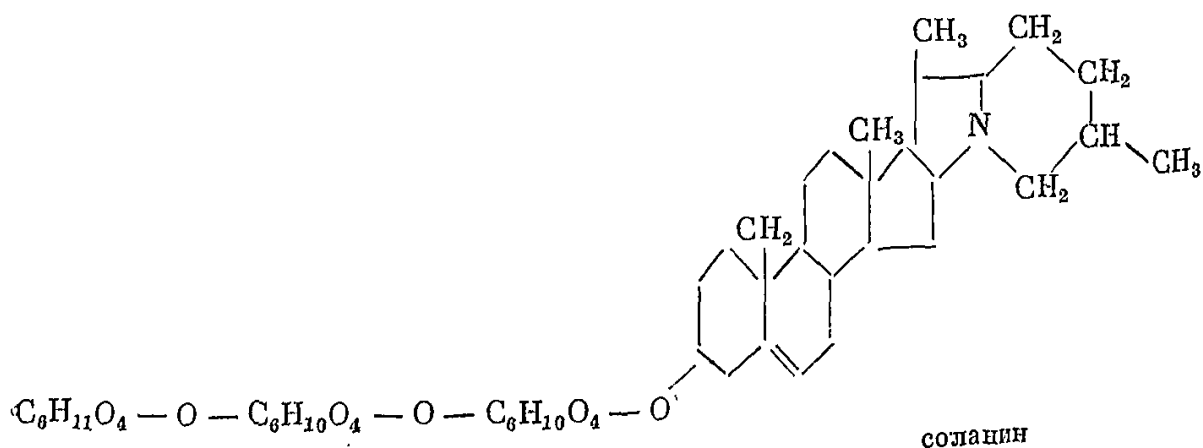


Эта формула была подтверждена частичным синтезом аллосоланиданола.

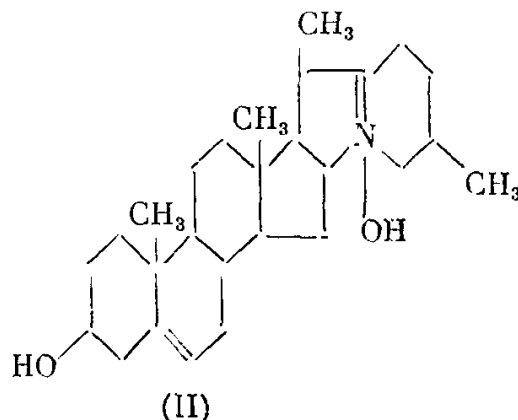
Из сарсапогенина, для которого установлено строение (I), получен диоксим сарсапогениновой кислоты (II), превращающийся при гидрировании в присутствии окиси платины в аминокислоту (III). Последняя при плавлении дает лактам (IV), образующий при гидрировании одну из форм дигидросоланидина — аллосоланиданол (3β) (V).



Следовательно, соланин, имеющий в своей молекуле трисахаридную цепь, связанную с соланидином, имеет строение



Но не исключена возможность присоединения гетероциклической части к стероидной системе двумя углеродными атомами. В таком случае соласодин может быть четвертичной солью соланидина (II)



Однако некоторые данные исключали карбиноламинное строение соласодина.

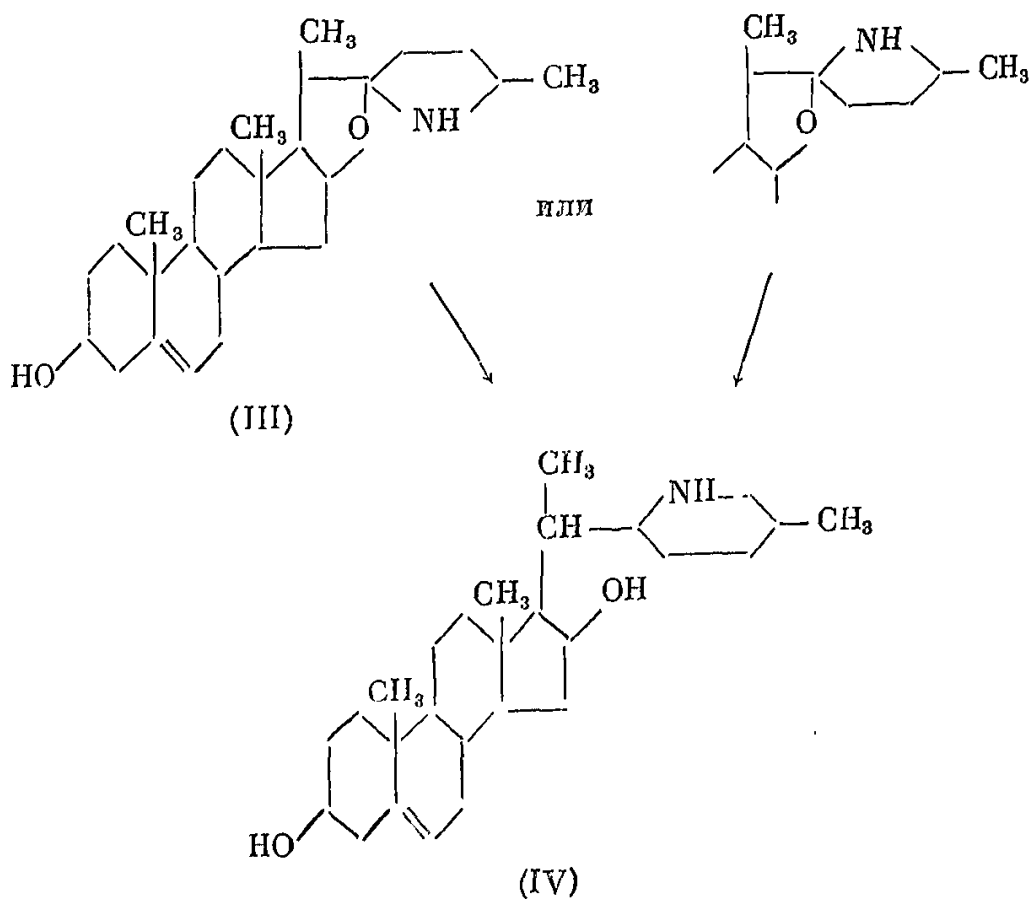
Четвертичная соль соласодина при нагревании не претерпевает гофманского расщепления. Как карбиноламин соласодин должен был давать с KCN цианосоединение, но продукт реакции не был циансоласодином, так как аммиак выделял из него соласодин. Наконец, соласодин не давал характерной реакции карбиноламина, а именно — реакции конденсации с нитрометаном.

Карбиноламинная формула, вначале предложенная для соласодина, не соответствовала также новым экспериментальным данным, касающимся характера атомов азота и кислорода.

При действии LiAlH_4 на соласодин двойная связь не гидрируется и кольцо, содержащее атом кислорода, легко разрывается.

Полученное соединение $\text{C}_{27}\text{H}_{45}\text{O}_2\text{N}$, названное дигидросоласоденолом, дает нитрозоамин и триацетильное производное (IV).

На основании этих данных для соласодина предложена [3, 4] формула (III)



Образование дигидросоласоденола, а не соланидина при действии LiAlH_4 на соласодин подтверждает правильность предложенной для соласодина новой формулы.

Л и т е р а т у р а

1. L. H. Briggs, Newbold, Stace. J. Chem. Soc., 3 (1942).
2. Rochelmeyer, Stützel, Chen. Ar. Pharm., 277, 329 (1939).
3. L. H. Briggs, W. E. Harvey. J. Chem. Soc., 3013 (1950).
4. L. H. Briggs, R. H. Locker. J. Chem. Soc., 3020 (1950).

3. СОЛАНОКАПСИН $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{O}_2\text{N}_2$ И СОЛАНОКАПСИДИН $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{O}_4\text{N}_2$ [1]

Соланокapсин и соланокapсидин выделены из ягод *Solanum pseudocapsicum* L. [2].

Физические свойства

Соланокapсин — кристаллизуется из 50 %-ного спирта в плоских призмах, темп. пл. 222° , $[\alpha]_D = +25,5^\circ$. Дает: дихлоргидрат — иглы, темп. пл. 280° , сульфат — призмы, темп. пл. 324° , и пикрат, темп. пл. 194° .

Соланокapсидин — аморфный алкалоид, темп. пл. 305° .

Химические свойства и строение

Соланокapсин — содержит три С-метильные и одну гидроксильную группы. Один атом азота имеет первичный, другой — вторичный характер. Соланокapсин образует диацетильное производное.

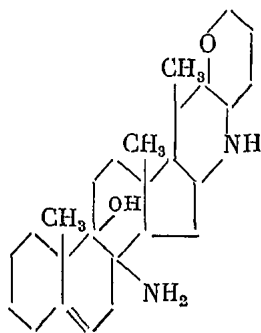
При действии азотистой кислоты происходят нитрозирование вторичного атома азота, замена первичной аминогруппы на гидроксильную и отщепление молекулы H_2O с образованием двойной связи. Седким кали в метиловом спирте выделяется молекула H_2O , и соланокapсин превращается в аморфное апооснование $\text{C}_{26}\text{H}_{42}\text{ON}_2$, образовавшееся удалением третичной гидроксильной группы с соседним атомом водорода.

Нитрозосоединение апооснования оказалось идентичным с нитрозосоединением, полученным из соланокapсина, и при окислении перманганатом калия в ацетоне по месту двойной связи дает дикарбоновую кислоту $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{O}_5\text{N}$ или $\text{C}_{15}\text{H}_{24}\text{O}(\text{NH})(\text{COOH})_2$.

Соланокapсин не дает дигитонида.

При дегидрировании соланокapсидина при помощи Se образуется метилциклопентенофенантрен, а также смесь оснований, из которых были выделены 2-метил-5-этилпиридин и 4-метил-2-этилпиридин.

Так как соланокapсин и соланокapсидин находятся в одном и том же растении, то предполагают, что они могут иметь одну и ту же стероидную структуру. Для соланокapсина предложена [1] следующая формула строения:



Л и т е р а т у р а

1. G. B a r g e r, F r a e n k e l - C o n r a t. J. Chem. Soc., 1537 (1936).
2. B r e y e r - B r a n d w i j k. Bull. Sci. Pharmacol., 36, 541 (1929).

4. СОЛАУРИЦИН $C_{45}H_{73}O_{16}N \cdot 2H_2O$

С о л а у р и ц и н был выделен Андерсоном и Бриггсом [1] в 1937 г. из ягод *Solanum auriculatum* Ait.

Физические свойства

Солауридин плавится при 269—270° (с разлож.). Дает пикрат, темп. пл. 185°, и пикролонат, темп. пл. 232°. По своим физическим свойствам напоминает соласонин.

Химические свойства и строение

При гидролизе кислотами солауридин образует аглюкон солаурицидин и глюкозу, галактозу и рамнозу [2]. Солаурицидин плавится при 213—217°. Относительно строения солаурицина имеется указание, что его аглюкон-солаурицидин может иметь одну из двух формул, предложенных для соласодина (см. стр. 706) [3].

Л и т е р а т у р а

1. A n d e r s o n, L. H. B r i g g s. J. Chem. Soc., 1036 (1937).
2. B e l l, L. H. B r i g g s, C a r r o l l. J. Chem. Soc., 12 (1942).
3. L. H. B r i g g s. J. Chem. Soc., 3013 (1950).

5. СОЛАНГУСТИН $C_{33}H_{53}O_7N \cdot 2H_2O$

С о л а н г у с т и н выделен [1] из *Solanum angustifolium* R. et Pav.

Физические и химические свойства

Солангустин кристаллизуется из горячего амилового спирта в бледно-желтых микроскопических кристаллах, темп. пл. 235°. Легко растворим в пиридине. Дает сульфат, темп. пл. около 325°. При омылении солангустин дает глюкозу, аморфный аглюкон солангустидин $C_{27}H_{49}O_2N$, образующий хорошо кристаллизующийся хлоргидрат — пластинки, темп. пл. около 325°, нитрат, темп. пл. 290° (с разлож.), пикрат, желтые иглы, темп. пл. 250°.

Л и т е р а т у р а

1. T u t i n, C l e v e r. J. Chem. Soc., 105, 164 (1914).

6. ДЕМИССИН (СОЛАНИН *d*) $C_{30}H_{43}O_{20}N$

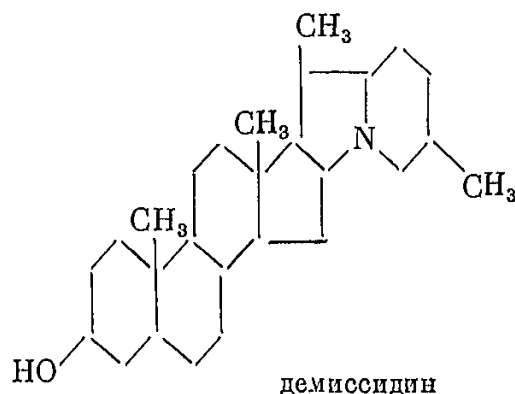
Из листьев мексиканского дикого картофеля Кун и Лёв [1] выделили глюкоалкалоид — демиссин или соланин *d*.

Листья картофеля, в которые вводили раствор демиссина, не поедаются колорадским жуком [2].

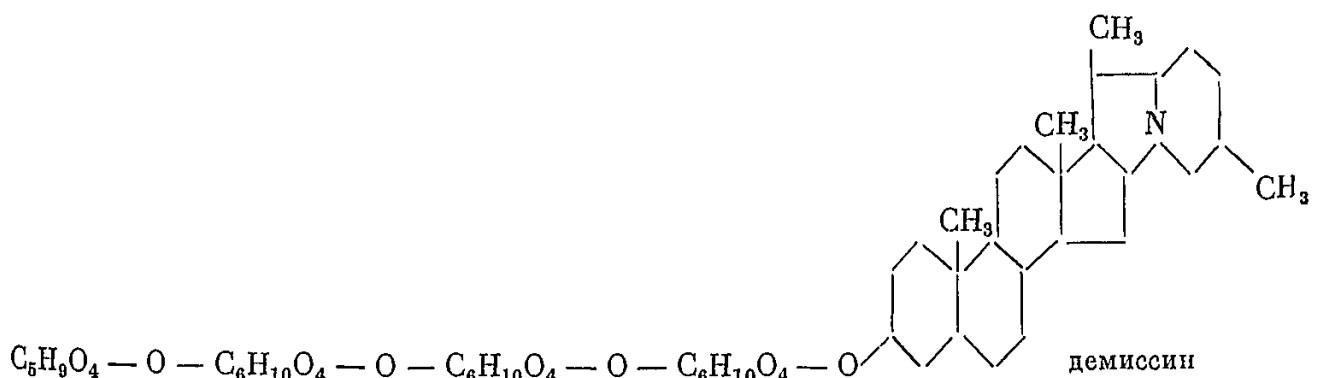
Физические и химические свойства и строение

Демиссин плавится при 305—308°, $[\alpha]_D = -20^\circ$. При омылении кислотами он распадается на насыщенный аглюкон демиссидин $C_{27}H_{45}ON$, темп. пл. 216—218°, $[\alpha]_D = +21^\circ$, и смесь углеводов, состоящую из

молекулы *d*-ксилозы, *d*-галактозы и двух молекул *d*-глюкозы. Демиссидин идентичен с дис-дигидросоланидином (соланиданол-3 β), и потому его строение выражается следующей формулой:



Строение демиссина должно, следовательно, выражаться формулой



Из листьев дикого томата Кун и Лёв выделили ненасыщенный глюкоалкалоид, темп. пл. 270°, $[\alpha]_D = -30^\circ$, содержащий, так же как и демиссин, пентозу.

Л и т е р а т у р а

1. R. Kühn, J. Löw. Ber., 80, 406 (1947); 81, 552 (1948).
2. С. М. Прокошев, Е. И. Петровичко, В. З. Барапова. Докл. АН СССР, 74, 541 (1950); 82, 955 (1952).

7. ТОМАТИН $C_{50}H_{81}O_{21}N$

Томатин был выделен Купом и сотрудниками [1] в 1948 г. из шести видов дикорастущего томата, а также из листьев культурного вида томата—*Lycopersicum esculentum* Mill. В 1948 г. томатин был выделен из *L. pimpinellifolium* [2].

В 1952 г. С. М. Прокошев и сотрудники [3] также обнаружили томатин в листьях смородиновидного томата — *L. pimpinellifolium*.

Томатин при омылении кислотами распадается на аглюкон томатида, $C_{27}H_{45}O_2N$, ксилозу, галактозу и две молекулы глюкозы [4]. По своим свойствам томатин близок демиссину и, подобно ему, дает те же цветные реакции, указывающие на присутствие пентозы в гидролизате.

Томатин, подобно демиссину, обладает токсическим действием на личинки колорадского жука.

Л и т е р а т у р а

1. R. Kühn, J. Löw. Ber., 80, 406 (1947); 81, 552 (1948); 83, 448 (1950).
2. T. Fontaine, G. Irwing. Arch. Biochem., 18, 468 (1948).
3. С. М. Прокошев, Е. И. Петровичко, В. З. Барапова. Докл. АН СССР, 74, 339 (1950); 83, 261 (1952).
4. N. Brink, K. Folkers. J. Am. Chem. Soc., 73, 4018 (1951).

II. ГРУППА ИЕРВИНА

(АЛКАЛОИДЫ ЧЕМЕРИЦЫ — *VERATRUM ALBUM* L. И *V. VIRIDE* AIT.)

Из корней распространенного в умеренном климате растения — чемерицы — выделено большое число алкалоидов. Они впервые исследовались Пельтье и Кавенту в 1819 г. Более подробное изучение было проведено Райтом и Леффом в 1879 г. и Зальцбергером в 1890 г, а в последнее время Джекобсом и Крейгом [1]. В настоящее время наиболее подробно изучены следующие кристаллические алкалоиды:

1. И е р в и н $C_{27}H_{39}O_3N$.
2. И з о и е р в и н $C_{27}H_{39}O_3N$.
3. П с е в д о и е р в и н $C_{33}H_{49}O_8N$.
4. Р у б и е р в и н $C_{27}H_{43}O_2N$.
5. И з о р у б и е р в и н $C_{27}H_{43}O_2N$.
6. В е р а т р о з и н $C_{33}H_{49}O_7N$.
7. В е р а т р а м и н $C_{27}H_{39}O_2N$.

Физические свойства

И е р в и н — кристаллизуется из спирта в шелковистых, игольчатых призмах, темп. пл. $243-244,5^\circ$, $[\alpha]_D = -147^\circ$ (C_2H_5OH). Довольно легко растворим в метиловом, этиловом и амиловом спиртах, хлороформе и ацетоне; трудно растворим в воде и эфире. Нерастворим в бензоле и петролейном эфире. С минеральными кислотами (HCl , HNO_3 и H_2SO_4) дает трудно растворимые соли; фосфат и ацетат иервина легко растворимы.

И з о и е р в и н — кристаллизуется из хлороформа или спирта, темп. пл. $114-116^\circ$.

П с е в д о и е р в и н — кристаллизуется из спирта в широких, шестиугольных табличках, темп. пл. $300-307^\circ$, $[\alpha]_D = -139^\circ$ ($CHCl_3$). Трудно растворим в спирте и бензоле, почти нерастворим в эфире и петролейном эфире. Дает кристаллический хлоргидрат и сульфат.

Р у б и е р в и н — кристаллизуется в иглах из спирта, темп. пл. $240-242^\circ$, $[\alpha]_D = +19^\circ$ (C_2H_5OH). Дает бромгидрат, темп. пл. $265-270^\circ$, и иодгидрат, темп. пл. $293-296^\circ$.

И з о р у б и е р в и н — кристаллизуется с растворителем из спирта в иглах, темп. пл. 218° . Безводный изорубиервин плавится при $241-244^\circ$, $[\alpha]_D = +9,4^\circ$ (C_2H_5OH).

В е р а т р о з и н — плавится при $242-243^\circ$ (с разлож.), $[\alpha]_D = -53^\circ$ (смесь спирта и хлороформа).

В е р а т р а м и н — продукт гидролиза вератрозина, плавится при $209-210,5^\circ$, $[\alpha]_D = -68^\circ$ (CH_3OH).

Химические свойства и строение

И е р в и н и и з о и е р в и н — имеют состав $C_{27}H_{39}O_3N$. Иервин превращается в изоиервин при стоянии в метиловом спирте, насыщенном HCl . Оба алкалоида содержат по два активных атома водорода. Один из атомов кислорода участвует в образовании гидроксильной группы, другой — в образовании инертной карбонильной группы, и третий атом кислорода находится в виде эфирного мостика. Азот вторичный; иервин образует нитрозо- и N-ацетильные производные. Содержит две двойные связи и при гидрировании в спиртовом растворе в присутствии окиси платины легко дает дигидроиервин; при гидрировании в уксусной кислоте иервин и

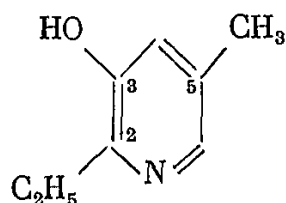
дигидроиервин превращаются в тетрагидроиервин. При восстановлении натрием в бутиловом спирте иервин образует α -дигидроиервинол $C_{27}H_{43}O_3N$ (дигидроиервин при восстановлении в таких условиях превращается в изомерный β -дигидроиервинол). Образование дигидроиервинола происходит за счет насыщения двойной связи и восстановления карбонильной группы, которая не была обнаружена характерными реакциями на кетоны. Это указывает на положение карбонильной группы у C_{11} .

Для иервина характерен интенсивный спектр поглощения, что можно объяснить сопряженностью между карбонильной группой у C_{11} и легко восстанавливаемой двойной связью в положении C_8-C_9 .

При окислении иервина третичным бутилатом алюминия образуется Δ^4N -иервон, $C_{27}H_{37}O_3N$.

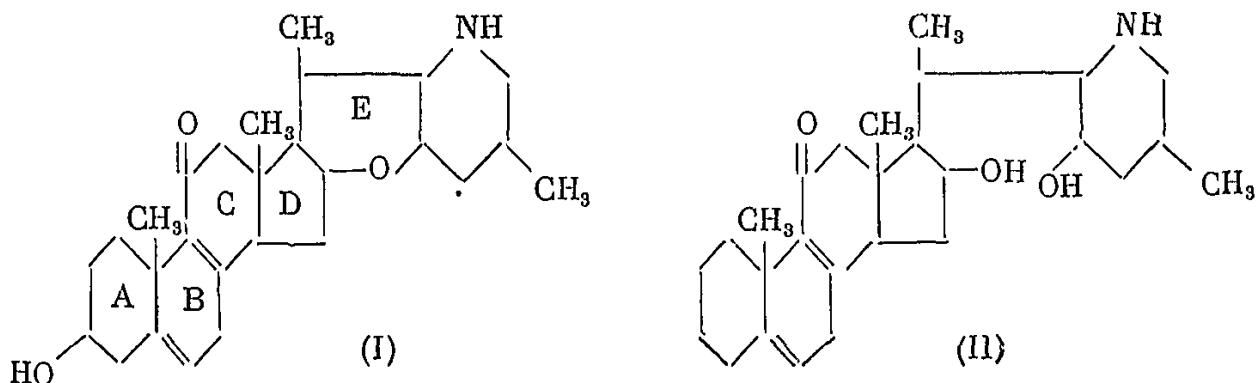
Принадлежность иервина к стероидной группе была доказана изучением продуктов его дегидрирования.

При дегидрировании иервина Se были выделены три углеводорода: $C_{20}H_{22}$, $C_{24}H_{30}$ и $C_{21}H_{24}$, которые рассматривались как гомологи диклопентенофлуорена. Кроме этих углеводородов, было выделено фенольное основание состава $C_8H_{11}ON$: 5-метил-2-этил-3-оксипиридин



При окислении иервина третичным бутилатом алюминия образуется Δ^4 -иервон, $C_{27}H_{37}O_3N$, который при восстановлении переходит в α, β -ненасыщенный спирт— Δ^4 -иервин. Спектр поглощения Δ^4 -иервона аналогичен спектру поглощения Δ^4 -соланидона. Это указывает на 3β -окси- Δ^5 -стероидную структуру иервина.

На основании указанных данных для иервина (I) и изоиервина (II) были предложены следующие возможные формулы [2, 3]:

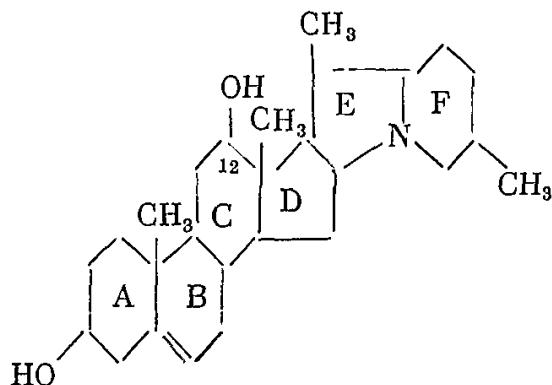


Строение этих алкалоидов полностью не доказано.

П с е в д о и е р в и н. При кипячении с разбавленной HCl псевдоиервин распадается на *d*-глюкозу и изоиервин. При гидрировании псевдоиервина в нейтральной среде и последующем омылении получается дигидроиервин, так как он устойчив к действию кислот.

Р у б и е р в и н — третичное основание; содержит две гидроксильные группы, наличие которых показано образованием диацетильного производного. При гидрировании дает дигидрорубиервин. При дегидрировании рубиервина нагреванием с Se образуется 2-этил-5-метилпирдин, полученный из других вератровых алкалоидов, а также из соланидина. Среди других продуктов дегидрирования найдены углеводород $C_{18}H_{16}$ — изомерный с углеводородом Дильса.

Рубиервин [1,3] — третичное стероидное основание, 3β -окси- Δ^5 -стенол, что подтверждается образованием дигитонида, получением дигидропроизводного при гидрировании, и кетона (рубьервона) при окислении по Оп-пенауэру. Превращение монокетопроизводного рубиервина в соланидин и дикетогидропроизводного рубиервина в соланиданол- (3β) позволило прийти к выводу, что рубиервин является окисоланидином, и потому для него была предложена следующая формула строения:



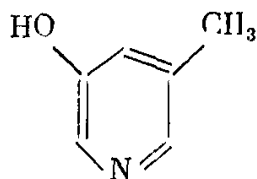
Некоторые теоретические соображения, на которых мы не можем здесь останавливаться, говорят в пользу положения у C_{12} для второй гидроксильной группы.

Изорубиервин при дегидрировании Se дает 2-этил-5-метилпиридин и углеводород $C_{17}H_{14}$, идентичный с синтетически полученным 1,2-циклопентенофенантреном, что указывает на то, что изорубиервин, как и рубиервин, имеет нормальное стероидное строение.

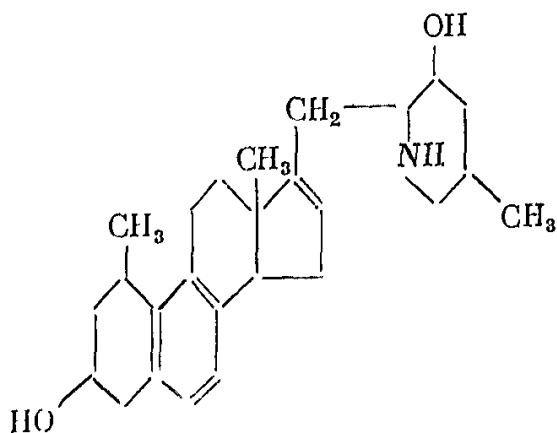
В е р а т р о з и н и в е р а т р а м и н. Вератрамин — продукт гидролиза вератрозина, полученный при кипячении вератрозина с разбавленной HCl .

Вератрамин содержит вторичный атом азота, две легко ацетилируемые гидроксильные группы и двойную связь, при гидрировании которой образуется дигидровератрамин [3]. Дает триацетильное производное.

При дегидрировании вератрамина получен углеводород $C_{22}H_{20}$ — гомолог 1,2- или 2,3-бензфлуорена, а также фенольное основание C_6H_7ON — 3-метил-5-оксипиридин (окси- β -пиколин)



На основании имеющихся данных для строения вератрамина дана следующая возможная формула [3]:



Л и т е р а т у р а

1. Jacobs, Craig. J. Biol. Chem., 148, 41, 51 (1943); 152, 641 (1944). 159, 617 (1945).
2. Jacobs, Sato. J. Biol. Chem., 175, 57 (1948).
3. Sato, Jacobs. J. Biol. Chem., 179, 623; 181, 55 (1949).

III. ГРУППА КОНЕССИНА

(АЛКАЛОИДЫ *HOLARRHENA ANTIDYSENTERICA* WALL.)

Из семян и коры этого растения, встречающегося в Индии и давно применяющегося в индусской медицине в качестве средства для лечения дизентерии, Варнеке в 1886 г. выделил в чистом виде алкалоид к о н е с с и н.

В 1932 г. из маточников после выделения конессина Хеурт [1] выделил второй алкалоид н о р к о н е с с и н, а Сидику и Пилаи [2,3] в том же году выделили еще два алкалоида: к о н е с с и м и н и и з о к о н е с с и м и н. В 1933 г. Берто и сотрудники выделили к о н е с с и д и н [4], а в 1939 г.—к о н к у р х и н [5]. Таким образом, к этой группе относятся следующие наиболее изученные алкалоиды [3]:

1. К о н е с с и н $C_{24}H_{40}N_2$.
2. Н о р к о н е с с и н $C_{23}H_{38}N_2$.
3. К о н е с с и м и н $C_{23}H_{38}N_2$.
4. И з о к о н е с с и м и н $C_{23}H_{38}N_2$.
5. К о н к у р х и н $C_{21}H_{32}N_2$.
6. К о н е с с и д и н $C_{21}H_{32}N_2$.

Физические свойства

К о н е с с и н — кристаллизуется из ацетона в крупных призмах, темп. пл. 125° , $[\alpha]_D = -1,9^\circ$ ($CHCl_3$) или $+21,6^\circ$ (C_2H_5OH). Дает кристаллические соли: хлоргидрат, бромгидрат, кислый оксалат в призмах, темп. пл. 280° (с разлож.).

Н о р к о н е с с и н — бесцветная, вязкая жидкость, темп. кип. $238-240^\circ$ (0,7 мм), $[\alpha]_D = +6,7^\circ$ (C_2H_5OH). Дает кристаллические соли.

К о н е с с и м и н — темп. пл. 100° , $[\alpha]_D = -22,5^\circ$ ($CHCl_3$). Дает кристаллические соли.

И з о к о н е с с и м и н — кристаллизуется из петролейного эфира или ацетона в иглах, темп. пл. 92° , $[\alpha]_D = +30^\circ$ (C_2H_5OH). Дает кристаллические соли.

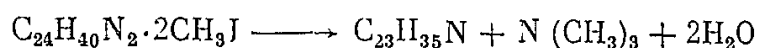
К о н к у р х и н — кристаллизуется из смеси спирта и эфира в иглах, темп. пл. $152-153^\circ$, $[\alpha]_D = -51,9^\circ$ (C_2H_5OH). Легко растворим в хлороформе, несколько труднее в ацетоне, спирте, бензоле. Трудно растворим в эфире и в петролейном эфире. Дает пикрат, окрашивающийся при 180° (при дальнейшем нагревании взрывает), карбонат, темп. пл. $149-150^\circ$, сульфат и оксалат.

К о п е с с и д и н [4] — кристаллизуется из ацетона в иглах, темп. пл. 123° , $[\alpha]_D = -63,5^\circ$ ($CHCl_3$). Легко растворим в обычных растворителях.

Химические свойства и строение

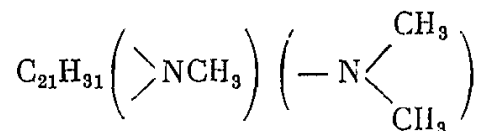
К о н е с с и н — двутретичное основание; дает динодметилат; содержит трудно гидрируемую двойную связь, которая при окислении KJO_3 образует диоксиконессин $C_{24}H_{42}O_2N_2$.

При гофманском распаде дииодметилата происходит отщепление одной молекулы триметиламина и двух молекул воды с образованием апоконессина [6]:



Это показывает, что один из атомов азота стоит в открытой цепи и связан с двумя метильными группами, тогда как второй связан моноциклически и соединен с метильной группой.

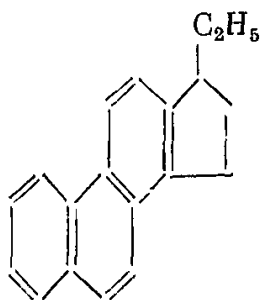
Таким образом, формулу конессина можно развернуть в таком виде:



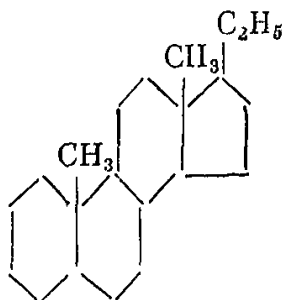
Апоконессин $\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{N}$ содержит наряду с трудно гидрируемой двойной связью еще две другие, легко гидрирующиеся, образовавшиеся при гофманском расщеплении.

При распаде хлорметилата апоконессина по Эмде [6] второй атом азота отщепляется в виде триметиламина, и образуется трижды ненасыщенный углеводород $\text{C}_{21}\text{H}_{30}$. Из полученных при гидрировании этого углеводорода двух изомерных углеводородов $\text{C}_{21}\text{H}_{36}$ один, темп. пл. 84° , оказался 5-аллопрегнаном, другой, темп. пл. $56-58^\circ$ — стереоизомером аллопрегнана [7].

Таким образом, конессин относится к группе стероидных алкалоидов. Это было подтверждено также и тем, что при нагревании дииодгидрата конессина был получен также углеводород $\text{C}_{21}\text{H}_{30}$, названный «конессен», превращающийся при дегидрировании Se в два углеводорода: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}$ и $\text{C}_{19}\text{H}_{16}$ [7, 8]. Углеводород $\text{C}_{19}\text{H}_{18}$ оказался идентичным с синтетически полученным 3'-этилциклопентенофенантреном



Получение аллопрегнана из конессина указывает на то, что в нем имеется та же основная кольцевая система, что и в аллопрегнанае

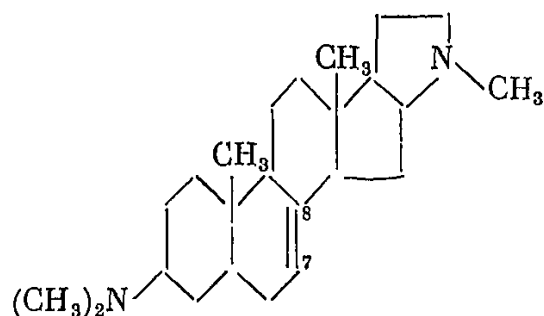


аллопрегнан

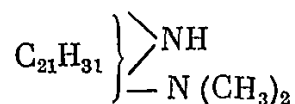
Образование этильной группы может произойти из пятичленного кольца, содержащего азот, в гетероцикле конессина. Доказательством наличия

пирролидинового кольца в конессине служит положительная реакция с сосновой лучинкой на пиррол; с апоконессинном, в котором пятичленное кольцо раскрыто, реакция эта отрицательна.

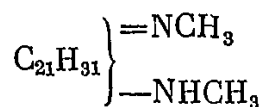
На основании указанных данных и других соображений, на которых мы не можем останавливаться, для конессина была предложена следующая формула строения:



Конессимин и изоконессимин. Конессимин содержит вторичный и третичный азот, связанный с двумя метильными группами



В изоконессимине один атом азота третичный, содержит метильную группу, другой, вторичный, также связан с метильной группой



При метилировании формальдегидом и муравьиной кислотой оба алкалоида превращаются в конессин.

Строение конкурхина [9]. Конкурхин — первично-третичное основание, содержит свободную аминогруппу.

Конкурхин конденсируется с ароматическими альдегидами с образованием шиффовых оснований, например, салициденовое производное, которое может даже служить для выделения конкурхина из экстрактов коры курхи.

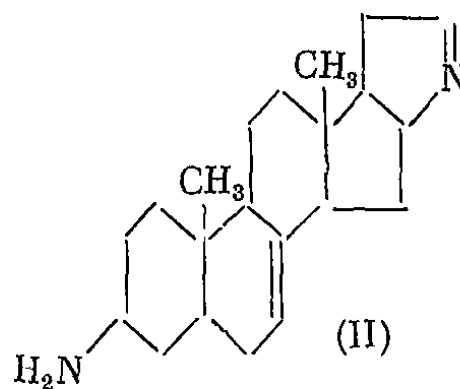
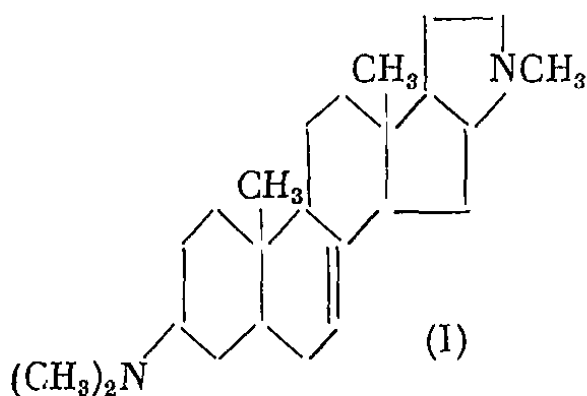
При каталитическом гидрировании конкурхин сначала образует дигидро-, затем тетрагидроконкурхин. Метилированием гидрированных продуктов формальдегидом и муравьиной кислотой образуются соответственно конессин и дигидроконессин.

Это показывает, что из имеющихся в конкурхине двух двойных связей, одна, трудно гидрируемая, находится в том же положении, как и в конессине, другая, легко гидрируемая, у атома азота в гетероциклическом кольце.

Таким образом, была установлена близкая связь между конессинном и конкурхином.

Конкурхин, как и конессин, имеет стероидную структуру, с той лишь разницей, что конессин, как уже указано выше, является производным N-метилпирролидина, тогда как конкурхин — производным Δ-пирролина и не содержит у азота метильных групп.

Если строение конессина выражено формулой (I), то для конкурхина следует формула (II)



Конессидин — содержит N-метильную группу. Согласно данным Берто [5], дигидрат конессидина близок по своим свойствам гидрату конкур-хина.

Л и т е р а т у р а

1. R. H a w o r t h. J. Chem. Soc., 631 (1932).
2. S i d d i q u i, P i l l a y. J. Ind. Chem. Soc., 9, 553 (1932).
3. S i d d i q u i. J. Ind. Chem. Soc., 11, 283 (1934).
4. S c h u c k m a n n, A. B e r t h o, S c h ö n b e r g e r, Ber., 66, 786 (1933).
5. A. B e r t h o. Arch. Pharm., 277, 237 (1939).
6. E. S p ä t h, H r o m a t k a. Ber., 63, 126 (C., 1930., I, 1620).
7. R. H a w o r t h и др. Nature, 162, 22 (C., 1948, II, 1192).
8. R. H a w o r t h и др. J. Chem. Soc., 831 (1949).
9. A. B e r t h o. Ann., 569, № 1, 1 (1950).

ОТДЕЛ ДВЕНАДЦАТЫЙ

АЛКАЛОИДЫ НЕУСТАНОВЛЕННОГО СТРОЕНИЯ

I. СЕМЕЙСТВО ТИССОВЫЕ — *ТАХАСЕАЕ*

Из тисса ягодного — *Taxus baccata* L. Лукас [1] в 1856 г. выделил алкалоид таксин. Имеется указание на присутствие эфедрина в листьях этого растения [2].

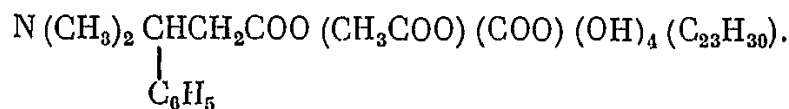
Физические и химические свойства

Таксин $C_{37}H_{51}O_{10}N$ — аморфное основание, темп. пл. $121-124^\circ$, $[\alpha]_D = +95,7^\circ$ (C_2H_5OH). Растворим в эфире, хлороформе и спирте, нерастворим в воде и петролейном эфире. Его соли аморфны. Иодметилат плавится при $123-125^\circ$ и со щелочью дает триметиламин и безазотистое вещество $C_{35}H_{44}O_{10}$, темп. пл. $120-140^\circ$.

Таксин — ненасыщенное основание и при восстановлении присоединяет четыре атома водорода. Дает тетрабромид. При окислении таксина перманганатом получаются кислоты: бензойная, щавелевая, уксусная, а также бензамид и бензонитрил.

Таксин образует при нагревании с разбавленной серной кислотой кристаллическое соединение состава $C_{11}H_{15}O_2N$, повидимому, β -диметиламино- β -фенилпропионовую кислоту.

При гидролизе таксина кипящей разбавленной H_2SO_4 получается безазотистое вещество состава $C_{24}H_{34}O_7$, темп. пл. $155-156^\circ$, названное ангидроксатином [2]. Предполагают, что это вещество образовалось с потерей молекулы воды из двух этерифицированных кислот, поэтому таксин рассматривается как эфир диацилксатина $C_{24}H_{34}O_6(OH)_2$. Таким образом, частично развернутая формула таксина может быть представлена в таком виде [3]:



Л и т е р а т у р а

1. Lucas, Arch. Pharm., 85, 145 (1856).
2. Callow, Gulland, Virden. J. Chem. Soc., 2138, 2148 (1931).
3. Winterstein, Gujer. Z. Physiol. Chem., 128, 175 (1923).

II. СЕМЕЙСТВО ЛИЛЕЙНЫЕ — *LILIACEAE*

1. АЛКАЛОИДЫ ВИДОВ ЧЕМЕРИЦЫ — *VERATRUM*

Из многочисленных видов рода *Veratrum* некоторые были исследованы на содержание алкалоидов. Подробнее всего изучались *Veratrum Sabadilla* L., *V. album* L. и *V. lobelianum* Bernh.

А. Алкалоиды *Veratrum Sabadilla*

Из семян этого растения Пельтье и Кавенту еще в 1818 г. выделили аморфное основание, названное ими *вератрин*ом. Этот алкалоид связан в растении с двумя кислотами: вератровой (3,4-диметоксибензойной) и тиглиновой (метилакриловой).

В 1885 г. Мерку удалось получить из этого аморфного вещества кристаллический алкалоид, которому он дал название *цевадина* (или кристаллического вератрина). Кроме этого вещества из семян сабадиллы позже были выделены аморфные алкалоиды:

цевадиллин $C_{31}H_{53}O_8N$,
сабадин $C_{29}H_{51}O_8N$,
цевин (*сабадинин*) $C_{27}H_{43}O_8N$.

Суммарное содержание алкалоидов около 4—5% веса семян.

Единственным хорошо охарактеризованным алкалоидом является, таким образом, *цевадин*, имеющий состав $C_{32}H_{49}O_9N$.

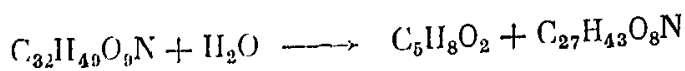
Для получения алкалоидов семена извлекают спиртом, подкисленным винной кислотой. Из смеси алкалоидов выделяют кристаллический вератрин (*цевадин*), прибавляя бензол к их эфирному раствору. Сначала выпадают аморфные основания, а затем постепенно начинается кристаллизация *цевадина*, который очищают кристаллизацией из спирта. Выход из 100 кг семян — 600—700 г смеси оснований; из них получают 80—90 г чистого *цевадина*.

Физические и химические свойства

Цевадин $C_{32}H_{49}O_9N$ — кристаллизуется из спирта в призмах, содержащих две молекулы C_2H_5OH , темп. пл. 205° , $[\alpha]_D = +12,5^\circ$ (C_2H_5OH). Нерастворим в воде, легко растворим в спирте и эфире. *Цевадин* — одноокислотное третичное основание, дающее ряд кристаллических солей. Характерны хлораурат $C_{32}H_{49}O_9N \cdot HAuCl_4 \cdot 2H_2O$, кристаллизующийся в желтых иглах, темп. пл. 178° , и хлормеркурат $C_{32}H_{49}O_9N \cdot HClHgCl_2$, кристаллизующийся из спирта в иглах, темп. пл. 172° .

Цевадин — ненасыщенное вещество, присоединяет четыре атома брома, образуя аморфный бромид $C_{32}H_{49}O_9N Br_4$, из которого водный раствор KOH на холоду отщепляет два атома брома. При окислении получают только продукты глубокого распада, а именно: CO_2 , NH_3 , $HCOOH$, $HCHO$ и $(COOH)_2$.

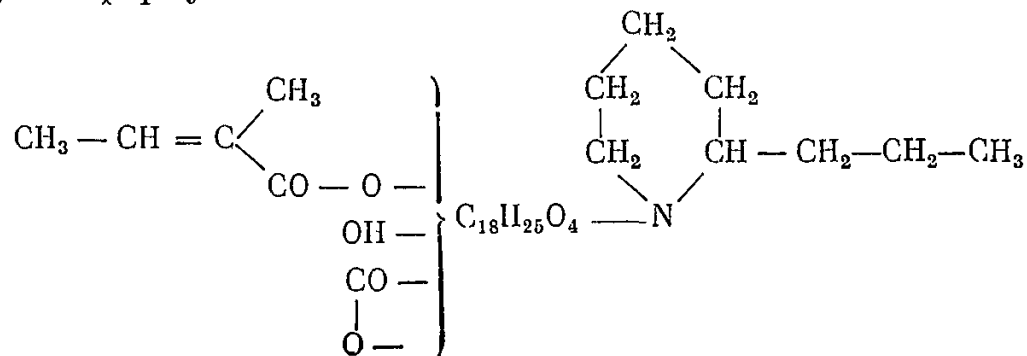
Цевадин имеет характер эфира аминоспирта и при нагревании со спиртовыми щелочами распадается по схеме



с образованием ангеликовой и тиглиновой кислот $CH_3 - CH = C(CH_3)COOH$ и аминоспирта $C_{27}H_{43}O_8N$, названного *цевин*ом. Последний кристал-

лизуется из воды в трпклинических кристаллах с $3\frac{1}{2}$ молекулами H_2O . Безводный цевин имеет нерезкую температуру плавления; при $165-170^\circ$ спекается, превращается в прозрачную смолу и плавится полностью при $195-200^\circ$, $[\alpha]_D = -17,5^\circ$ (C_2H_5OH). Дает кристаллические соли и иодметилат. При перегонке с натронной известью дает летучее основание, которое считают идентичным с *d*-ковиином.

На основе этих данных цевадину приписывалась следующая частично развернутая формула:



В последнее время было показано [1], что цевин не является первичным продуктом омыления цевадина, так как при осторожном омылении его щелочью в более мягких условиях получается новый алкиламин — изомер цевина, названный *цевагенином*, переходящий при дальнейшем омылении в цевин.

Цевагенин $C_{27}H_{43}O_8N$ — кристаллизуется из эфира в длинных красивых иглах, темп. пл. $241-242^\circ$ (с разлож.), $[\alpha]_D = -47,8^\circ$ (C_2H_5OH); трудно растворяется в эфире, тогда как цевин в эфире легко растворяется; в воде цевагенин растворяется легче цевина. С уксусным ангидридом в пиридине цевагенин дает триацетилцевагенин; цевин в этих условиях дает тетраацетилцевин. С гидроксиламином из цевагенина получен кристаллический оксим, цевин не дает оксима. Это подтверждается также данными инфракрасного спектра поглощения цевагенина.

В спектре цевадина и цевагенина обнаружена ясная для карбонильной группы линия спектра, отсутствующая у цевина. Возможно, что цевин — энольная форма цевагенина. Цевадин легко гидрируется в присутствии Rd или Ni -Ренея с образованием дигидроцевадина-I и дигидроцевадина-II, в основе которых лежит один и тот же алкиламин, но две разные кислоты *d*- и *l*-масляная.

В цевагенине один из атомов кислорода находится в виде карбонильной группы, остальные семь — в виде гидроксильных групп.

Дальнейшие важные данные о строении цевина были получены главным образом при изучении продуктов его дегидрирования.

При дегидрировании цевина в присутствии Se было выделено два вещества, названных *цевантрол* $C_{17}H_{16}O$ и *цевантридин* $C_{25}H_{27}N$ [2].

Кроме этих соединений получено большое число веществ, среди которых выделены β -пиколлин, 5-метил-2-этилпиридин, 5-метил-2-оксиэтилпиридин, несколько углеводородов: $C_{17}H_{16}$, $C_{18}H_{18}$, $C_{19}H_{20}$ и кислородсодержащее соединение $C_{23}H_{24}O$.

На основании ультрафиолетового спектра поглощения эти углеводороды могут быть производными циклопентенофенантрена или циклопентенофлуорена.

При окислении хромовой кислотой получена смесь кислот, из которых особый интерес представляют оптически активные гептатетракарбоновая $C_{11}H_{16}O_8$ и гексатетракарбоновая $C_{10}H_{14}O_8$.

В е р а т р и д и н (аморфный вератрин) $C_{36}H_{51}O_{11}N$ — бесцветный порошок, темп. пл. $160-180^\circ$, $[\alpha]_D = +8^\circ$ (C_2H_5OH). Дает сульфат в виде бесцветных игл, которые осмоляются при высушивании на воздухе. При омылении вератридин дает вератровую кислоту и верин, который оказался идентичным с цевинном. При гидролизе в мягких условиях вератридин, подобно цевадину, дает цевагенин.

Ц е в а д и л л и н (сабадиллин) $C_{34}H_{53}O_8N$ — выделен в виде аморфного не растворимого в эфире остатка при очистке цевадина. При омылении со спиртовой щелочью образует тиглиновую кислоту и цевиллин $C_{29}H_{47}O_7N$.

С а б а д и н $C_{29}H_{51}O_8N$ — кристаллизуется из эфира в иглах, темп. пл. $238-240^\circ$ (с разлож.). Дает хлоргидрат, темп. пл. $282-284^\circ$, нитрат, трудно растворимый в воде.

Л и т е р а т у р а

1. A. Stall, E. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, 35, 1270 (1952).
2. L. Craig, W. Jacobs, *J. Biol. Chem.*, 129, 79 (1939).

Б. Алкалоиды видов чемерицы белой — *Veratrum album* L. и чемерицы зеленой — *V. viridis* Ait

Из корней этих видов выделены следующие алкалоиды:

п р о т о в е р а т р и н $C_{39}H_{61}O_{13}N$.

п р о т о в е р а т р и д и н $C_{32}H_{51}O_9N$.

г е р м е р и н $C_{37}H_{59}O_{11}N$.

г е р м и т р и н и г е р м и д и н.

Физические и химические свойства

П р о т о в е р а т р и н — кристаллизуется из спирта в четырехугольных табличках и разлагается при $275-283^\circ$ в зависимости от скорости нагревания, $[\alpha]_D = -40^\circ$ (пиридин). Дает соли: хлоргидрат, темп. пл. $234-236^\circ$ (с разлож.), пикрат, темп. пл. $216-220^\circ$ (с разлож.). Протовератрин очень трудно растворяется в обычных органических растворителях, легче всего — в хлороформе и в абсолютном спирте. При гидролизе щелочью протовератрин дает уксусную, *l*-метилэтилуксусную, метилэтилгликолевую кислоты и аминоспирты — протоверин и изопротоверин $C_{27}H_{49}O_9N$.

Протоверин — продукт гидролиза протовератрина — кристаллизуется с двумя молекулами CH_3OH , не имеет резкой температуры плавления; с одной молекулой H_2O плавится при $210-216^\circ$.

Протоверин каталитически не гидрируется, но при кипячении с Na в бутиловом спирте дает дигидросоединение.

И з о п р о т о в е р и н — кристаллизуется из метилового спирта, темп. пл. 264° (с разлож.), $[\alpha]_D = -42^\circ$ (пиридин). При дегидрировании Se получают, кроме трех кислот, выделенных при гидролизе протовератрина, еще вещества основного характера, например: 5-метил-2-этилпиридин, 2,5-диметилпиридин.

П р о т о в е р а т р и д и н — получается из гермерина с потерей молекулы метилэтилгликолевой кислоты. Кристаллизуется в тонких табличках, темп. пл. $266-267^\circ$ (с разлож.). Протовератридин почти не растворяется в обычных растворителях. Несколько растворяется только в большом количестве абсолютного спирта и хлороформе. Дает кристаллический хлоргидрат, темп. пл. $243-245^\circ$ (с разлож.), пикрат, темп. пл. $244-246^\circ$.

(с разлож.), и хлорплатинат, темп. пл. 195—200° (с разлож.). При гидролизе протовератридина щелочью образуются *l*-метилэтилуксусная кислота и гермин, получающийся также при щелочном гидролизе гермерина.

Гермерин — кристаллизуется из бензола в листочках, темп. пл. 193—195° (с разлож.), $[\alpha]_D = +10,8$ (CHCl₃). Дает хорошо кристаллизующиеся соли: хлоргидрат — иглы, темп. пл. 215° (с разлож.), бромгидрат, темп. пл. 212° (с разлож.), кислый сульфат и пикрат, темп. пл. 186—187° (с разлож.).

При гидролизе щелочью гермерин дает гермин, *l*-метилэтилуксусную и метилэтилгликолевую кислоты.

С водным раствором Ba(OH)₂ гермерин превращается в протовератридин с потерей молекулы метилэтилгликолевой кислоты.

Гермин C₂₇H₄₃O₈N — получается при щелочном гидролизе протовератридина.

Гермин кристаллизуется из метилового спирта с двумя молекулами CH₃OH в призмах, темп. пл. 220°, $[\alpha]_D = +5^\circ$ (C₂H₅OH). Дает хлораурат, золотисто-желтые листочки образует N-окись гермина, кристаллизующуюся в иглах, темп. пл. 249° (с разлож.). Гермин восстанавливается только Na в кипящем бутиловом спирте и дает дигидрогермин. При дегидрировании Se при 340° гермин, подобно цевину, дает пиколин и 5-метил-2-этилпиридин. При окислении гермина хромовой кислотой он дает гексантетракарбовонную кислоту, ранее полученную из цевина [1].

Изогермин C₂₇H₄₃O₈N — выделен из хлороформенных маточников после кристаллизации гермина, а также при действии спиртовой щелочи на гермин.

Кристаллизуется из метилового спирта без растворителя, темп. пл. 260°, $[\alpha]_D = -46,5^\circ$ (C₂H₅OH).

Гермитрин и **гермидин** — два алкалоида, выделенные в последнее время Фридом и сотр. [2] из корней *Veratrum viride* Ait.

Гермитрин плавится при 197—199°, $[\alpha]_D = +11^\circ$ (CHCl₃).

Гермидин плавится при 220—223°, $[\alpha]_D = +13^\circ$ (CHCl₃).

При омылении гермидина при комнатной температуре с 0,1 н. спиртовой щелочью получают гермин C₂₇H₄₃O₈N, уксусная и α-метилмасляная кислоты.

При омылении герметрина получают α-метилмасляная, метилэтилгликолевая кислоты и гермин.

Более подробно эти алкалоиды не изучены.

Л и т е р а т у р а

1. L. Craig, W. Jacobs. J. Biol. Chem., 143, 427 (1942); 149, 271 (1943)
2. F. Fried, H. White, O. Wintersteiner. J. Am. Chem. Soc., 71, 3260 (1949); 72, 4621 (1950).

2. АЛКАЛОИДЫ ВИДОВ РЯБЧИКА — *FRITILLARIA*

A. *Fritillaria imperialis* L.

Из луковиц этого растения Фрагнер [1] выделил алкалоид **империалин** C₃₅H₅₉O₄N. Короткие призмы, темп. пл. (нerezко) около 254°, $[\alpha]_D = -35,7^\circ$ (CHCl₃). Трудно растворим в воде и органических растворителях.

Л и т е р а т у р а

1. F r a g n e r. Ber., 21, 3284 (1888).

Б. Рябчик мутовчатый—*Fritillaria verticillata* Willd.

Из луковиц этого растения, встречающегося в Японии и Китае, Фукуда [1] выделил три алкалоида.

Вертицин $C_{19}H_{35}O_2N$ —образует иглы из спирта, темп. пл. 224° , $[\alpha]_D = -10,6^\circ$ (C_2H_5OH). Не содержит ни гидроксильной, ни метилendioкси группы, вероятно присутствие метоксильной группы. Сделано предположение о его идентичности с пеймином [2].

Вертициллин $C_{19}H_{33}O_2N$ —образует кристаллы, темп. пл. $148-150^\circ$ (при $157-159^\circ$ снова затвердевает и плавится во второй раз при $212-213^\circ$ с разложением).

Фритилларин $C_{19}H_{33}O_2N$ —представляет собой желтую аморфную массу, темп. пл. $130-131^\circ$.

Л и т е р а т у р а

1. Fukuda. Sc. Repts. Tohoku Imp., 18, 323, 1929⁷(1) (С., 1930, I, 988).
2. Chi, Kao, Chang. J. Am. Chem. Soc., 58, 1306 (1936); 62, 2896 (1940).

В. *Fritillaria Roylei* Hook.

Из этого китайского растения (местное название «пей-му») Цан-Кво-Чжоу [1,2] выделил следующие алкалоиды.

Фритимин $C_{38}H_{62}O_3N_2$. Бесцветные таблочки (из ацетона), темп. пл. 167° , $[\alpha]_D = -50^\circ$. Нерастворим в воде.

Пеймин $C_{27}H_{45}O_3N$. Сначала этому алкалоиду приписывали состав $C_{19}H_{30}O_2N$ [1], затем $C_{26}H_{43}O_3N$ [3] и, наконец, в 1947 г. $C_{27}H_{45}O_3N$ [4]. Пеймин образует призмы из спирта, темп. пл. 223° , $[\alpha]_D = \pm 0$ и $[\alpha]_D = -25^\circ$ (C_2H_5OH). Легко растворим в обычных растворителях, кроме воды и петролейного эфира. Дает кристаллические соли. Алкалоид содержит два активных атома водорода, но не содержит ни метоксильной, ни N-метильной группы. Уоу [3] предполагает, что пеймин может быть диоксидигидросоланидином.

Пейминин $C_{26}H_{41}O_3N$. Вначале для пейминина была предложена формула $C_{18}H_{22}O_2N$ (1), затем $C_{26}H_{41}O_2N$ и $C_{25}H_{41}O_3N$, наконец, в 1947 г. ему приписывается состав $C_{26}H_{41}O_3N$ [4]. Пейминин образует иглы из смеси эфира и петролейного эфира, темп. пл. 135° , $[\alpha]_D = -67,3^\circ$ (C_2H_5OH). Позже Чжоу и сотрудники установили, что он плавится при $147-148^\circ$, затем затвердевает при 157° и снова плавится при $212-213^\circ$. При такой же температуре он плавится после высушивания в вакууме при 110° . Отсюда предположение, что пейминин идентичен с вертициллином.

Пеймидин $C_{27}H_{45}O_2N$. Темп. пл. 222° , $[\alpha]_D = -74^\circ$ (C_2H_5OH). Дает кристаллический хлоргидрат и бромгидрат.

Пеймифин $C_{27}H_{46}O_3N$ (?). Темп. пл. 127° , $[\alpha]_D = -69^\circ$ (C_2H_5OH). Дает бромгидрат и хлоргидрат.

Пеймизин $C_{27}H_{43}O_4N$. Темп. пл. 270° , $[\alpha]_D = -51^\circ$ (C_2H_5OH).

Пеймитидин $C_{27}H_{44}O_3N$ (?). Темп. пл. 188° , $[\alpha]_D = -68^\circ$ (C_2H_5OH). Дает кристаллический хлоргидрат.

Л и т е р а т у р а

1. T. Chou, Chen. Chines. J. Physiol., 6, 265 (1932) (С., 1932, II, 3576); 7, 41 (1933) (С. 1932, II, 2027).
2. T. Chou. J. Am. Pharm. Ass., 36, 215 (1947).
3. Chi, Kao, Chang. J. Am. Chem. Soc., 58, 1306 (1936); Wu, 66, 1778 (1944).
4. T. Chou, T. Chu. J. Am. Chem. Soc., 63, 2936 (1941); 69, 1257 (1947).

Г. Корольковия Северцова — *Fritillaria Sewerzowii* Rgl.

Из клубней среднеазиатского вида *Fritillaria Sewerzowii* (синоним *Korolkowia Sewerzowii*) (местное название алги), растения, довольно распространенного в гористых районах Узбекистана и Киргизии, С. Ю. Юнусов, Р. А. Коновалова и А. П. Орехов [1] выделили кристаллический алкалоид алгинин.

Физические и химические свойства

Алгинин $C_{23}H_{39}O_3N$ — бесцветные тонкие иглы, темп. пл. $271-272^\circ$, $[\alpha]_D = +108,5^\circ$ (C_2H_5OH). Дает кристаллический хлоргидрат, темп. пл. $323-325^\circ$, и иодметилат, темп. пл. $340-341^\circ$. Алкалоид содержит три гидроксильные группы; азот третичный.

Литература

1. С. Ю. Юнусов, Р. А. Коновалова, А. П. Орехов. Журн. общ. химии, 9, 1911 (1939).

Д. Рябчик Радде — *Fritillaria Raddeana* Rgl.

Из луковиц этого растения, широко распространенного в Туркменской ССР, А. С. Садыков и Г. В. Лазурьевский [1] выделили алкалоид, названный ими раддеанином (около 1%). Раддеанин выделен также из луковиц *F. (Rhinopetalum) Bucharca* (0,08%).

Физические и химические свойства

Раддеанин $C_{21}H_{35}O_2N$ оптически неактивен. Хорошо растворим в хлороформе, трудно — в спирте, нерастворим в бензоле, эфире и в воде, темп. пл. $255-257^\circ$. Дает кристаллический перхлорат, темп. пл. $204-205^\circ$, хлоргидрат, темп. пл. $167-168^\circ$, кристаллический желтого цвета хлораурат, темп. пл. $130-132^\circ$, и иодметилат, темп. пл. $248-250^\circ$. Раддеанин — третичное основание. Оба атома кислорода входят в состав гидроксильных групп. Дает монобензоильное производное, темп. пл. $235-236^\circ$.

Литература

1. А. С. Садыков, Г. В. Лазурьевский. Журн. общ. химии, 13, 159 (1943).

3. АЛКАЛОИДЫ ВИДОВ ЗИГАДЕНУС — *ZYGADENUS* RICH.

Из листьев североамериканского растения *Zygadenus intermedius* Rydb. Хейль и другие [1] в 1911 г. выделили зигаденин (луковицы содержат 0,24—0,37%). Из зигаденуса сибирского — *Zygadenus sibiricus*, произрастающего в пределах СССР, М. Н. Варлаков [2] в 1941 г. выделил три алкалоида: один кристаллический и два аморфных; по своему действию они напоминают вератрин.

Физические и химические свойства

Зигаденин $C_{27}H_{43}O_7N$. Вначале для зигаденина была предложена формула $C_{39}H_{63}O_{10}N$. Кристаллизуется в иглах, темп. пл. $200-201^\circ$, $[\alpha]_D = -48,2^\circ$. Дает сульфат, темп. пл. $237-242^\circ$ (с разлож.), и хлоргидрат, темп. пл. $231-234^\circ$.

Зигаденин — третичное основание, содержит на один атом кислорода меньше, чем цевин и изогермин $C_{27}H_{43}O_8N$, и потому может быть связан с этими алкалоидами [3].

Л и т е р а т у р а

1. Heyl, Herper, Looy. J. Am. Chem. Soc., 35, 258 (1913) (С., 1913, I, 1519).
2. М. Н. Варлаков. Фармация, 1, 27 (1941).
3. Heyl. J. Am. Chem. Soc., 71, 1751 (1949).

4. АЛКАЛОИД ТЮЛЬПАНА — *TULIPA*

Различные части *Tulipa gesneriana* L. содержат (по данным, относящимся к 1886 г.) алкалоид т у л и п и н, обладающий интересным действием на сердце. Ни состав, ни свойства этого вещества не описаны.

III. СЕМЕЙСТВО АМАРИЛЛИСОВЫЕ — *AMARYLLIDACEAE*

1. АЛКАЛОИДЫ *LYCORIS RADIATA* HERB.

Из маточников после выделения ликорина Кондо и сотрудники [1] выделили следующие основания: с е к и з а н и н, с е к и з а н о л и н, с ю и з е н и н, г о м о л и к о р и н, п с е в д о л и к о р и н, основания VIII и IX [1, 2].

Физические и химические свойства

С е к и з а н и н $C_{16}H_{19}O_4N$ — образует призмы, темп. пл. $207-209^\circ$, $[\alpha]_D = +114,5^\circ$. Легко растворим в спирте, эфире, бензоле, хлороформе и ацетоне, нерастворим в петролейном эфире. Содержит две гидроксильные и одну метилendioкси-группу; дает диацетильное производное, темп. пл. 72° .

С е к и з а н о л и н $C_{18}H_{23}O_5N$ — плавится при 152° (с разлож.), $[\alpha]_D = -60,27^\circ$ ($CHCl_3$). Легко растворим в спирте и хлороформе, трудно — в эфире. Дает пикрат, темп. пл. $127-133^\circ$. Содержит две гидроксильные и одну метилendioкси-группу. Дает диацетильное производное, темп. пл. 155° .

С ю и з е н и н $C_{17}H_{19}O_5N$ — плавится при 229° . Дает хлоргидрат, темп. пл. 180° . Содержит одну метоксильную, одну гидроксильную и одну метилendioкси-группы. Дает бензоильное производное.

Г о м о л и к о р и н $C_{19}H_{23}O_4N$ — кристаллизуется из воды в призмах, темп. пл. 175° , $[\alpha]_D = +65,1^\circ$ (C_2H_5OH). Легко растворим в спирте, ацетоне, хлороформе, трудно — в эфире. Два атома кислорода находятся в виде двух гидроксильных, два — в виде двух метоксильных групп.

П с е в д о л и к о р и н $C_{16}H_{17}O_4N$ — кристаллизуется из ацетона в шелковистых листочках, темп. пл. 245° , $[\alpha]_D = -41,5^\circ$ (C_2H_5OH). Дает хлоргидрат, темп. пл. 261° (с разлож.). Содержит три гидроксильные и одну метоксильную группы. Дает триацетильное производное.

О с н о в а н и е VIII $C_{38}H_{44}O_{11}N_2$ — кристаллизуется в призмах, темп. пл. $208-209^\circ$, $[\alpha]_D = +121,6^\circ$.

О с н о в а н и е IX $C_{16}H_{19}O_3N$ — кристаллизуется из бензола в белых листочках, темп. пл. 190° , $[\alpha]_D = -222,4^\circ$ (CH_3OH). Дает хлоргидрат, темп. пл. 234° . Довольно легко растворим в обычных растворителях и в воде, нерастворим в петролейном эфире. Содержит две гидроксильные, одну метоксильную и одну N-метильную группу.

Л и т е р а т у р а

1. Н. Kondo, Tomimura. J. Pharm. Soc. Japan., 47, 82 (1927); 49, 76 (1929).
2. Н. Kondo, Tomimura, S. Ishiwatari. J. Pharm. Soc. Japan., 52, 51 (1932); 53, 149 (1933).

2. АЛКАЛОИД *CRINUM ASIATICUM* L.

Из этого растения был выделен алкалоид кринамин [1].

Физические и химические свойства

Кринамин $C_{17}H_{19}O_4N$ кристаллизуется в иглах. Растворим в хлороформе. Содержит одну метоксильную группу.

Л и т е р а т у р а

1. К. T a n a k a. J. Pharm. Soc. Japan, 57, 139 (1937) (С., 1937, II, 3322).

3. АЛКАЛОИДЫ *STERNBERGIA FISCHERIANA* (HERB.) ROEM. И *STERNBERGIA LUTEA* (L.) KER.-GAWL.

Из луковиц *Sternbergia Fischeriana*, собранных в Карягинском районе Азербайджанской ССР Н. Ф. Проскурниной и Н. Исмаиловым [1], в 1950 г. выделены ликорин и два новых алкалоида, названных штернином и штернидином.

Из луковиц *Sternbergia lutea*, собранных в Бакинском ботаническом саду, наряду с ликорином, был выделен новый алкалоид, названный лютеином.

Физические и химические свойства

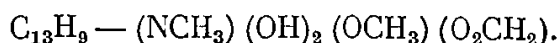
Штернин $C_{18}H_{21}O_3N$ — кристаллизуется из эфира или спирта, темп. пл. $231-232^\circ$, $[\alpha]_D = +12,5^\circ$ (C_2H_5OH), дает кристаллические соли. Хорошо растворяется в хлороформе, бензоле, ксилоле, труднее — в спирте и трудно — в серпом эфире.

Штернин содержит метилендиокси-группу. Третий атом кислорода находится в виде спиртовой гидроксильной группы.

Штернидин — кристаллизуется из эфира, темп. пл. $212-213^\circ$. Оптически неактивен. Хорошо растворим в воде и большинстве органических растворителей, труднее — в эфире. Дает ряд кристаллических солей.

Лютеин $C_{16}H_{19}O_5N$ — кристаллизуется из ацетона, темп. пл. $185-186^\circ$, $[\alpha]_D = -18,4^\circ$ (C_2H_5OH). Хорошо растворим в воде, спирте, нерастворим в ацетоне, трудно растворим в эфире и ксилоле. Содержит две гидроксильные группы нефенольного характера, метоксильную, метилендиокси и N-метильную группы.

Формула лутеина может быть развернута в



Нахождение этих алкалоидов совместно с ликорином и их близкие спектры поглощения в ультрафиолетовой области позволяют предположить, что они также имеют в своей основе фенантридиновый скелет.

Л и т е р а т у р а

1. Н. Ф. Проскурнина, Н. Исмаилов. Журн. общ. химии, 23, 2056 (1953).

4. АЛКАЛОИД *NARCISSUS TAZETTA* L.

Из луковиц этого растения Шпет [1—3] в 1934 г. выделил алкалоид тацеттин, имеющий состав $C_{18}H_{21}O_5N$. Этот алкалоид оказался идентичным с упомянутым выше основанием VIII, выделенным из *Lycoris radiata* Herb., а также с основанием, выделенным С. С. Норкиной и А. П. Ореховым [4] в 1936 г. из среднеазиатского растения *Ungernia Sewerzowii* (Rgl.) B. Fedtsch. и названным унгернином.

В 1939 г. из этого растения был выделен [5], наряду с ликорином и тацеттином, алкалоид сюизенин.

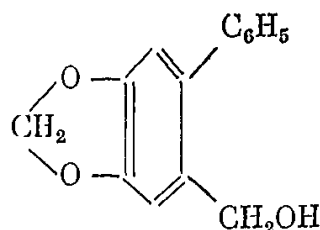
Физические свойства

Тацеттин кристаллизуется из метилового спирта. Трудно растворим в эфире, легче в спирте; темп. пл. 210—211°, $[\alpha]_D = +150,4^\circ$ ($CHCl_3$).

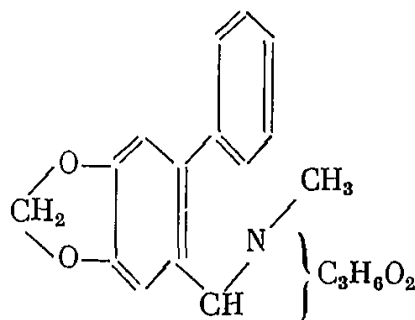
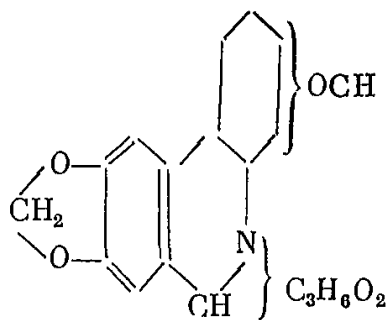
Химические свойства и строение

Два атома кислорода тацеттина находятся в форме метилendioкси-группы, третий — в виде метоксильной группы. При перегонке с цинковой пылью был получен фенантридин (темп. пл. 102—103°). При гофманском распаде получается после первой стадии дес-основание, имеющее состав $C_{18}H_{19}O_4N$ и не заключающее больше метоксильной группы. При этом происходит, следовательно, отщепление метилового спирта, образуется новое бензольное кольцо, так как это дес-основание дает при окислении бензойную кислоту, которая из самого тацеттина не получается. После второй стадии гофманского распада получается безазотистое вещество $C_{14}H_{12}O_3$, т. е. реакция протекает ненормально и сопровождается отщеплением остатка, содержащего три углеродных атома.

Безазотистое вещество $C_{14}H_{12}O_3$ оказалось идентичным с 6-фенилпиперониловым спиртом



Исходя из этих фактов, можно построить следующие частичные формулы тацеттина и его дес-основания:



легко объясняющие образование фенилпиперонилового спирта и фенантридина.

Строение остатка $C_3H_6O_2$ и способ его связи с молекулой требуют еще выяснения.

Л и т е р а т у р а

1. E. Späth, Kahovec. Ber., 67, 1501 (1934).
2. E. Späth. H. Kondo. Ber., 69, 1086 (1936).
3. E. Späth, A. P. Oreschoff. Ber., 69, 2446 (1936).
4. С. С. Норкина и А. П. Орехов. Ber., 69, 500 (1936).
5. Kihara. Bull. agric. chim. Soc. Japan, 15, 128 (1939) (С., 1939, I, 4126).

5. АЛКАЛОИД НАРЦИССА ПОЭТИЧЕСКОГО—*NARCISSUS POETICUS* L.

Из луковиц этого растения Колле [1] в 1934 г. выделил алкалоид названный нарципоэтином.

Физические и химические свойства

Нарципоэтин имеет состав $C_{18}H_{23}O_4N$, темп. пл. 172° , $[\alpha]_D = +84,4$ (в спиртовом растворе). Дает кристаллические соли. Хлоргидрат, темп. пл. 271° , $[\alpha]_D = +111,2$. Нарципоэтин не содержит метилendioкси-группы. Два кислорода находятся в виде метоксильных групп.

Л и т е р а т у р а

1. Kolle. Pharm. Zentrhalle, 75, 237 (1934) (С., 1934, II, 261).

IV. СЕМЕЙСТВО ДИОСКОРЕЙНЫЕ—*DIOSCOREACEAE*

1. АЛКАЛОИД ДИОСКОРЕИ ЖЕСТКОВОЙ—*DIOSCOREA HIRSUTA* BLUME

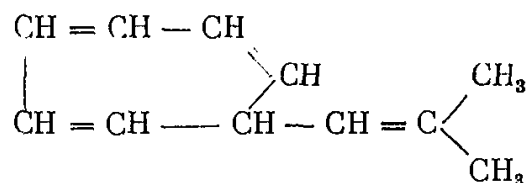
Из клубней этого растения, произрастающего на острове Ява и применяющегося в туземной медицине, был выделен алкалоид диоскорин [1].

В 1937 г. [2] он найден также и в диоскореи щетинистой — *Dioscorea hispida* Dennst.

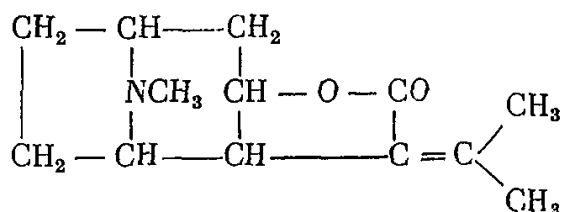
Физические и химические свойства

Диоскорин $C_{13}H_{19}O_2N$ — зеленовато-желтые кристаллы, темп. пл. 43° ; перегоняется в вакууме без разложения. Растворим в воде, спирте и хлороформе, трудно растворим в эфире и бензоле. Дает кристаллические соли.

например, хлоргидрат $C_{13}H_{19}O_2N \cdot HCl \cdot 2H_2O$ — бесцветные иглы, темп. пл. 204° , $[\alpha]_D = +4,40^\circ$. Третичное, ненасыщенное основание; содержит группу $-NCH_3$. При нагревании со щелочами дает металлические соли, из которых кислоты регенерируют исходный алкалоид, что делает вероятным наличие лактонной группы. При гофманском распаде в первой стадии происходит отщепление CO_2 с образованием дес-основания $C_{13}H_{21}N$, а во второй стадии происходит распад на $N(CH_3)_3$ и углеводород $C_{11}H_{14}$. Последнему приписывается (предположительно) строение бутенилциклогептатриена



На основании этих данных для диоскорина дается следующая гипотетическая формула, по которой он является производным тропина:



Формула нуждается в проверке.

Л и т е р а т у р а

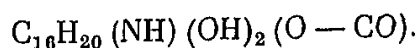
1. Gorter. Rec., 30, 161 (C., 1911, II, 32).
2. Zeuva, Gutierrez. J. Phil. Isl. Med. Assoc., 17, 349 (1937).

V. СЕМЕЙСТВО СТЕМОНОВЫЕ — *STEMONACEAE*

1. АЛКАЛОИДЫ ВИДОВ *STEMONA*

Stemona ovata Nakai (прежде называлась *Stemona japonica* Miq.). Из этого растения Сузуки [1] выделил в 1921—1934 гг. три алкалоида.

Стемонин $C_{17}H_{23}O_4N$ — кристаллизуется в призмах, темп. пл. 151° , $[\alpha]_D = -113,8^\circ$. Дает кристаллические соли: хлоргидрат и иодметилат. Частично развернутая формула стемонина:



Стемонидин $C_{19}H_{21}O_5N$ — темп. пл. 116° , $[\alpha]_D = -7,65^\circ$. Содержит одну метоксильную и одну лактонную группы. При дегидрировании уксуснокислой ртутью дает дидегидростемонидиновую кислоту $C_{19}H_{27}O_3N + H_2O$, темп. пл. 176° .

При окислении перманганатом в растворе серной кислоты дает нейтральное вещество $C_{16}H_{23}O_5N$, в котором сохраняются метоксильная и лактонная группы, и вещество состава $C_{11}H_{17}O_4N$, в котором сохраняется только метоксильная группа. При перегонке алкалоида с цинковой пылью образуется пиррольное основание.

Изостемонидин $C_{19}H_{31}O_5N$. Бесцветные призмы, темп. пл. 137° , $[\alpha]_D = -84,9^\circ$. Азот вторичный; алкалоид содержит одну карбоксильную, две гидроксильные и лактонную группы.

Stemona tuberosa (из Индо-Китая). Лобштейн и Грумбах [2] в 1934 г. выделили в количестве 0,184 % алкалоид состава $C_{22}H_{33}O_4N$, который они тоже называют стемонином; темп. пл. 160° ; $[\alpha]_D = +75,6^\circ$. Легко растворим в спирте, эфире, ацетоне, бензоле и хлороформе. Слабое основание. Не содержит гидроксильной и метоксильной групп; не имеет ни фенольных, ни кетонных (или альдегидных) свойств.

Сузуки [4, 5] выделил (в 1934 г.) из этого же растения другой алкалоид состава $C_{19}H_{29}O_3N$, названный им туберостемонином.

Туберостемонин $C_{22}H_{33}O_4N \cdot CH_3OH$. Сначала для этого алкалоида была предложена формула $C_{19}H_{23}O_5N$, которая затем была изменена на $C_{22}H_{33}O_4N$ [4]; темп. пл. $86-88^\circ$; $[\alpha]_D = -25,4^\circ$ (в ацетоне). Третичное основание, содержит лактонную группу. При каталитическом гидрировании в присутствии большого количества PtO_2 дает дигидросоединение, темп. пл. 133° .

Stemona sessilifolia Miq. Из этого растения выделено аморфное основание годорин состава $C_{19}H_{31}O_5N$.

Шильд [3] выделил еще один алкалоид $C_{22}H_{33}O_4N$, темп. пл. $86-87^\circ$. Третичное основание, содержит лактонную группу. Кондо считает его идентичным с туберостемонином.

Из китайского растения пей-пу, вид *Stemona* Ли и Шен [6] выделили два алкалоида: пейпунин и синостемонин.

Пейпунин $C_{24}H_{37}O_4N$ — темп. пл. $105,5-106,5^\circ$, $[\alpha]_D = -53,7^\circ$ (ацетон).

Синостемонин $C_{21}H_{36}O_5N$ (?) — темп. пл. $138-138,5^\circ$, $[\alpha]_D = -37^\circ$ (вода).

Л и т е р а т у р а

1. Suzuki. J. Pharm. Soc. Japan., 54, 101 (C., 1934, II, 3257).
2. Lobstein, Grumbach. C. r., 194, 386 (C., 1934, I, 1507).
3. Schild. Ber., 69, 74 (C., 1936, I, 2358).
4. Suzuki. J. Pharm. Soc. Japan., 54, 96 (C., 1934, II, 3258).
5. Suzuki. J. Pharm. Soc. Japan., 59, 177 (1939); 60, 149, (1940).
6. Lee, K. Chen. J. Am. Pharm. Assoc., 29, 391 (1940).

VI. СЕМЕЙСТВО ЯТРЫШНИКОВЫЕ — ORCHIDACEAE

1. АЛКАЛОИДЫ *DENDROBIUM NOBILE*

Это растение произрастает в Китае, где оно носит название «Шин-Ши-ху» Из его стеблей Сузуки [1] и другие в 1932 г. выделили алкалоид дендробин $C_{16}H_{25}O_2N$.

Физические и химические свойства

Кристаллизуется из эфира в призмах, темп. пл. 134° , $[\alpha]_D = -51,5^\circ$. Трудно растворим в воде, легко — в обычных органических растворителях. Дает ряд кристаллических солей и иодметилат [2]. Содержит группу $>NCH_3$. Третичное основание. Гидроксильных и метоксильных групп не содержит. Кислород находится в нем в виде лактонной группы.

При действии щелочей образуется дендробиновая кислота $C_{18}H_{27}O_3N$, которая при нагревании до 260° обратно переходит в дендробин. При браунновском распаде при помощи бромциана получается нордендробин $C_{15}H_{23}O_2N$. При опытах гофманского распада разрыв кольца не происходит, поэтому авторы считают, что он, вероятно, является производным тетрагидрохинолина.

Л и т е р а т у р а

1. Suzuki. J. Pharm. Soc. Japan, 52, 167 (1932) (С., 1933, I, 1476); 52, 183 (1932) (С., 1933, I, 2255); 54, 138 (1934) (С., 1935, I, 713).
2. K. Chen. J. Biol. Chem., III, 653 (1935) (С., 1936, I, 2948).

VII. СЕМЕЙСТВО КИРКАЗОНОВЫЕ— *ARISTOLOCHIACEAE*

АЛКАЛОИД КОПЫТНЯ. ЕВРОПЕЙСКОГО — *ASARUM EUROPEUM* L.

Из корней этого растения Абдулменев [1] выделил 1,7% неохарактеризованного алкалоида, названного а з а р и н о м.

Л и т е р а т у р а

1. Абдулменев. Фармация, 8, 39 (1945).

VIII. СЕМЕЙСТВО ПЕРЕЧНЫЕ — *PIPERACEAE*

1. АЛКАЛОИД *PIPER JABORANDI* VELL.

Из *Piper Jaborandi* Vell., применяемого в народной медицине в качестве анестетика, в 1948 г. был выделен [1] алкалоид, названный я б о р а н д и н о м.

Физические и химические свойства

Яборандин $C_{18}H_{28}O_2N_2$ при перегонке в высоком вакууме затвердевает до низкоплавящегося твердого вещества. Дает хлоргидрат, темп. пл. 134° ; после застывания снова плавится при $154—156^\circ$; пикролонат, темп. пл. $148—149^\circ$.

Яборандин — однокислотное основание, содержит N-метильную группу. Один атом азота основной, другой — слабоосновной.

При омылении яборандина получается жидкое основание $C_{11}H_{23}ON$, содержащее N-метильную и гидроксильную группы (дает монобензоильное производное) и аминокислоту $C_7H_7O_2N$ — метиловый эфир которого идентичен с метиловым эфиром п-аминобензойной кислоты.

Отсюда следует, что яборандин — эфир п-аминобензойной кислоты и аминокспирта $HO - C_{10}H_{19} = NCH_3$.

Л и т е р а т у р а

1. K. Wiesner. Canad. J. Chem. 29, 352 (1951).

IX. СЕМЕЙСТВО ЛЮТИКОВЫЕ — RANUNCULACEAE

1. АЛКАЛОИДЫ ВИДОВ АКОНИТА — ACONITUM

Растения этого рода распространены в большом числе видов по всему земному шару. Уже в глубокой древности они были известны своей необыкновенной ядовитостью и применялись первобытными народами для приготовления ядов. Эта высокая токсичность обратила на себя внимание химиков, и аконит был одним из первых растений, исследованных на содержание алкалоидов.

Уже в 1820 г. Пешье указал на наличие алкалоидов в листьях самого обычного европейского вида *Aconitum napellus* L. Однако получение этих алкалоидов в чистом виде представляет такие большие трудности, что прошло более 100 лет, прежде чем основания *Aconitum* были выделены в виде индивидуальных веществ.

Несколько позже были исследованы алкалоиды из японских видов аконита, и долгое время в литературе существовали разногласия относительно того, идентичны ли они или нет с алкалоидами европейского аконита. В настоящее время мы знаем, что эти споры были беспочвенны, так как все вещества, которые между собой сравнивались, не были чистыми алкалоидами, а представляли собой смеси близких по свойствам оснований. Этим объясняются те многочисленные противоречия, которые имеются в старой литературе об алкалоидах аконита. Майима и сотрудники выяснили вопрос и показали, что содержание и состав алкалоидов сильно меняются в зависимости от исследуемого вида аконита [1].

Индийские акониты изучали Генри и Шарп, Данстан, Чопра и Гупта. Они содержат главным образом алкалоид псевдоаконитин, отличающийся особо высокой токсичностью, который можно считать самым токсичным из всех известных нам индивидуальных химических веществ.

Начиная с 1938 г., советские химики Р. А. Коновалова, А. П. Орехов и С. Ю. Юнусов стали изучать акониты, произрастающие в СССР (в районах Средней Азии).

Наиболее изучены в настоящее время алкалоиды европейских и японских аконитов.

На основании токсичности и состава аконитовых алкалоидов Данстан и Генри разделяют их на две группы: к первой относятся сильно ядовитые акониты — сложные эфиры, ко второй — мало токсичные атизины — аминоспирты.

I. Группа акониты

A. *Aconitum napellus* L. и японские, китайские, корейские и манчжурские акониты

В 1929 г. Майима и его сотрудники [1] показали, что все эти виды содержат три кристаллических алкалоида: аконитин, мезаконитин и гипаконитин; кроме того, в этих растениях содержится еще значительное количество аморфных оснований, которые еще очень мало изучены. Из этих оснований выделен неопеллн.

Содержание алкалоидов очень колеблется в зависимости от вида. Так, например, аконит сахалинский — *A. sachalinense* F. Schmidt содержит только 0,19% алкалоидов, тогда как в аконите племовидном — *A. napellus* L. содержится до 1,5%.

Такое колебание алкалоидов наблюдается также в среднеазиатских видах, обследованных С. Ю. Юнусовым. Акониит крупный — *A. maximum* Pall. содержит только 0,18% алкалоидов. Акониит лесной — *A. nemorum* M. Pop. — 0,26%, акониит Фишера — *A. Fischeri* Rehb. — 4%, акониит таласский — *A. talassicum* M. Pop. — 1,5% и акониит высокий — *A. excelsum* Rehb. — 4,9%.

Алкалоиды находятся во всех частях растения, однако наиболее богаты ими клубни, тогда как в листьях и стеблях содержание их значительно ниже.

Выделение алкалоидов производится спиртом без добавления кислоты, так как алкалоиды очень чувствительны к их действию и легко осмоляются. Лучшие результаты получаются при извлечении алкалоидов дихлорэтаном после предварительного смачивания растения 5%-ным раствором аммиака.

Вообще вся работа с ними должна проводиться на холоду. Разделение алкалоидов производится на основе различной растворимости их солей (бромгидратов и перхлоратов).

Физические и химические свойства

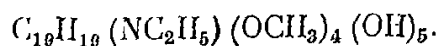
Аконитин $C_{34}H_{47}O_{11}N$ — кристаллизуется из метилового спирта в прекрасных бесцветных призмах, темп. пл. 204° , $[\alpha]_D = +17^\circ$. Почти нерастворим в воде, трудно растворим в эфире, легче в спирте, легко в хлороформе. Дает хорошо кристаллизующиеся соли; особенно характерен бромгидрат, который трудно растворим в воде и кристаллизуется из нее в призмах.

Аконитин содержит не метилимидную (как это раньше предполагалось), а этилимидную группу. Он один из немногих алкалоидов, заключающий такую группировку. Из 11 кислородных атомов 4 находятся в нем в виде метоксильных групп, а 3 — в виде спиртовых (не фенольных) гидроксильных групп. При гидролизе (нагреванием с кислотами, щелочами или с водой) аконитин распадается сначала на уксусную кислоту и бензаконин, а затем далее на бензойную кислоту и аконин $C_{25}H_{41}O_9N$.

Аконитин, таким образом, бензоильный и ацетильный эфир аконина, и частично его формула может быть развернута в



а формула аконина в виде

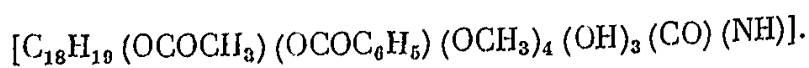


При нагревании аконитина в запаянной трубке с CH_3OH образуется метилбензоилаконин, темп. пл. $210-211^\circ$; этим путем ацетильная группа заменяется метильной.

При нагревании до температуры плавления аконитин отщепляет одну молекулу уксусной кислоты и дает пираконитин $C_{32}H_{43}O_9N$.

При окислении аконитина перманганатом были получены ацетальдегид и оксонитин, имеющий состав $C_{32}H_{43}O_{12}N$, темп. пл. $277-278^\circ$.

Шпет и Галиновский [2] дают следующую развернутую формулу для оксонитина:



Джэкобс, Элдерфилд и Крейг [7] считали, что формула $C_{32}H_{43}O_{12}N$ может быть заменена формулой $C_{33}H_{43}O_{12}N$. При окислении аконитина перман-

ганатом кроме оксонитина было получено еще одно соединение — оксоаконитин $C_{33}H_{43}O_{12}N$ или, возможно, $C_{34}H_{45}O_{12}N$, темп. пл. 261° , $[\alpha]_D = -98^\circ$ ($CHCl_3$). При окислении аконитина хромовой кислотой [4] получено соединение — аконитолин; призмы, темп. пл. 220° , состава $C_{30}H_{37}O_9N$. Согласно Джэкобсу и Крейгу [5] состав его $C_{33}H_{41}O_{10}N$. Майима и Тамура [8] при окислении аконитина получили соединение а к о н и т и н о н состава $C_{34}H_{45}O_{11}N$, темп. пл. 150° , который содержит четыре метоксильные группы, легко теряет молекулу метилового спирта, давая деметанол-аконитинон состава $C_{33}H_{41}O_{10}N$.

При окислении аконитина дымящей азотной кислотой получено нитро-нитрозосоединение $C_{22}H_{26}O_{11}N_2$, темп. пл. 205° . Эта кислота получена также при окислении мезаконитина или оксонитина, и ей приписан состав $C_{31}H_{33}O_{13}N_3$. Джэкобс и Крейг [7] считают, что при окислении азотной кислотой аконитина, оксоаконитина, оксонитина и аконитолина получается нитронитрозосоединение $C_{31}H_{35}O_{13}N_3$, темп. пл. 278° . Это не кислота, а скорее лактон. При этой реакции авторам удалось выделить промежуточное соединение $C_{31}H_{38}O_{13}N_2$, которое не дает реакции на нитрозо-группу. Нитрование может происходить в результате более глубокого окисления.

Аконитин — насыщенное вещество, происходящее от основного скелета $C_{19}H_{29}N$. Ввиду того что в этом скелете нет двойных связей, он должен содержать 6 гидрированных колец. При перегонке аконитина с $Ba(OH)_2$ или с цинковой пылью Фрейденберг [6] получил безазотистое соединение $C_{19}H_{24}O$. Таким образом, основным углеводородом аконитина является $C_{20}H_{30}$. На основании этого считают, что здесь может быть два пятичленных и четыре шестичленных кольца.

М е з а к о н и т и н — имеет состав $C_{33}H_{45}O_{11}N$, темп. пл. $208-209^\circ$, $[\alpha]_D = +25,7^\circ$. Содержит четыре метоксильные группы и N-метильную группу; отличается от аконитина только тем, что содержит вместо этилимидной группы метилимидную. Растворимость почти такая же, как у аконитина. Бромгидрат его легко растворим в воде; кристаллизуется из спирта, в котором довольно трудно растворим. При гидролизе дает мезаконин, бензойную и уксусную кислоту. При гидролизе кипячением с разбавленной H_2SO_4 получается бензмезаконин $C_{31}H_{43}O_{10}N$. При нагревании сухой мезаконитин теряет одну молекулу CH_3COOH и превращается в пиромезаконитин $C_{31}H_{41}O_9N$. При окислении мезаконитина $KMnO_4$ в ацетоне получается формальдегид и оксонитин, идентичный с полученным из аконитина.

При окислении мезаконитина хромовой кислотой получается мезаконитинон $C_{33}H_{43}O_{11}N$ [8], темп. пл. 173° ; последний при гидролизе кислотой теряет одну молекулу CH_3COOH и дает бензмезаконин $C_{31}H_{41}O_{10}N$, а при нагревании при 175° (15 мм) в токе водорода теряет H_2O и CH_3OH , образуя деметанолангидромезаконитинон $C_{32}H_{37}O_9N$, темп. пл. 194° . Поэтому считают, что мезаконитин содержит группу $-CH_2CH(OH)CH_2C(ONH_2)CH_2NCH_3$.

Г и п а к о н и т и н — имеет состав $C_{33}H_{45}O_{10}N$, т. е. на один кислородный атом меньше, чем у мезаконитина; темп. пл. $197-198^\circ$, $[\alpha]_D = +22,7^\circ$. Содержит N-метильную группу, четыре метоксильные и две спиртовые гидроксильные группы. Бромгидрат его легко растворим в воде и спирте; кристаллизуется при прибавлении эфира к спиртовому раствору; при гидролизе он распадается, подобно аконитину, на гипаконин, бензойную и уксусную кислоты. Гипаконин характеризуется своим тетраацетильным производным.

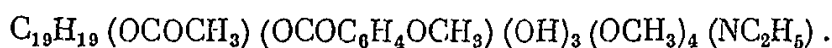
Н е о п е л л и н $C_{32}H_{45}O_8N \cdot 3H_2O$ — аморфное основание. При омы-

лении щелочью дает CH_3COOH , $\text{C}_6\text{H}_5\text{COOH}$ и неолин $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{O}_6\text{N}$. Неолин дает кристаллический бромгидрат, темп. пл. $210-215^\circ$. Для неопеллина и неолина разные авторы дают разный состав: $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{O}_6\text{N}$ и $\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{O}_6\text{N}$ для неолина, $\text{C}_{32}\text{H}_{43}\text{O}_8\text{N}$ или $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{O}_8\text{N}$ для неопеллина.

Неопеллин содержит три метоксильные группы и одну метилимидную.

Кроме этих алкалоидов, из *Aconitum sachalinense* Fr. Schmidt и *A. subcuneatum* Nakai (с острова Иезо) был выделен алкалоид иезаконитин.

Иезаконитин — имеет состав $\text{C}_{35}\text{H}_{49}\text{O}_{12}\text{N}$. Аморфное вещество, большая часть солей (за исключением перхлората и хлораурата) аморфна. При гидролизе иезаконитин дает тот же самый аконин $\text{C}_{25}\text{H}_{41}\text{O}_9\text{N}$, как и аконитин, но в качестве кислотного компонента получаются анисовая (п-метоксибензойная) и уксусная кислоты. Развернутая формула иезаконитина



Л и т е р а т у р а

Из обширной литературы по акониту приводим только некоторые работы.

1. Majima и сотрудники. Ber., 57, 1456, 1466, 1472 (1924); 58, 2047 (1925); Ann., 476, 171, 181, 194, 203 (1929); Ber., 65, 595 (1932); Ann., 526, 116 (1936).
2. E. Späth, Galinowsky. Ber., 63, 2994 (1930); 64, 2201 (1931).
3. Henry, Sharp. J. Chem. Soc., 581 (1931).
4. Lawson. J. Chem. Soc., 80 (1936).
5. Jacobs, Craig. J. Am. Chem. Soc., 58, 1059 (1936); J. Biol. Chem., 136, 323 (1940).
6. Freudenberg. Ber., 69, 1962 (1936).
7. Jacobs, Elderfield, Craig. J. Biol. Chem., 128, 439 (1939).
8. Majima, Tamura, Ann., 545, 1 (1940).

Б. Алкалоиды северных видов аконита

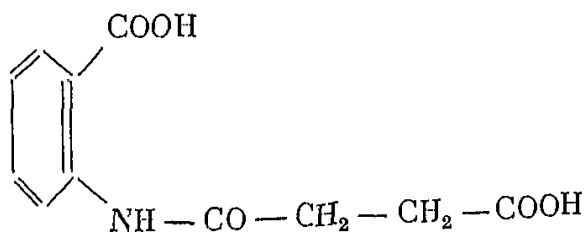
Эти виды встречаются в горных местностях Швеции и Норвегии, а также в Сибири и носят название *Aconitum lycoctonum* L. и аконита северного *A. septentrionale* Koelle. Они отличаются от рассмотренных выше видов тем, что имеют желтые (а не фиолетовые) цветы.

Aconitum lycoctonum содержит алкалоиды ликаконитин и миктоктонин, изученные главным образом Шульде в 1913 г. [1].

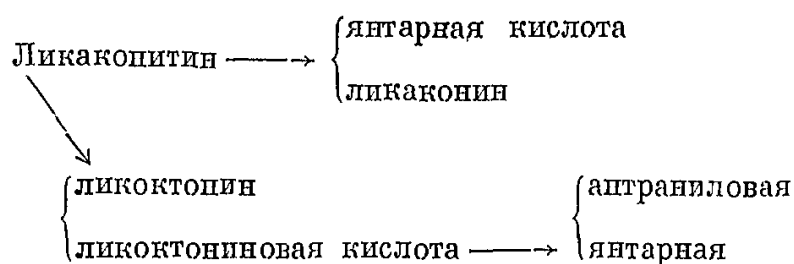
Физические и химические свойства

Ликаконитин — имеет состав $\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{O}_{10}\text{N}_2$ и представляет собой аморфное основание, дающее аморфные соли; $[\alpha]_D = +42^\circ$. Легко растворим в спирте и хлороформе. При нагревании со щелочами распадается на ликоктонин $\text{C}_{25}\text{H}_{39}\text{O}_7\text{N}$ и ликоктониновую кислоту $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{O}_5\text{N}$. При нагревании с HCl ликаконитин распадается на ликаконин $\text{C}_{32}\text{H}_{44}\text{O}_8\text{N}_2$ и янтарную кислоту $\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4$.

Ликоктониновая кислота при гидролизе распадается на янтарную и антраниловую кислоты и является, таким образом, сукцинилантраниловой кислотой

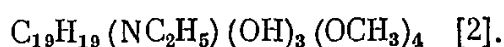


Распад ликаконитина может быть изображен следующей схемой:



Л и к о к т о н и н $C_{25}H_{39}O_7N$ — продукт гидролиза ликаконитина, аяцина и метилликаконитина (см. стр. 742—743), кристаллизуется в бесцветных иглах, темп. пл. $131-133^\circ$, $[\alpha]_D = +50,0^\circ$. Сильное третичное основание, содержащее четыре метоксильные, три гидроксильные и N-этильную группы.

Формула ликаконитина может быть развернута в



Марион и Манске [3] предложили новую формулу для ликоктонина: $C_{20}H_{33}O_5N \cdot H_2O$.

М и о к т о н и н у приписывается состав $(C_{36}H_{46}O_{10}N_2)_2$, т. е. его считают за димер ликаконитина. Аморфное вещество, дающее при гидролизе те же продукты, как и ликаконитин.

Л и т е р а т у р а

1. Schulze, Bierling. Arch. Pharm., 251, 8 (1913).
2. C. Goodson. J. Chem. Soc., 108 (1944); 245 (1945).
3. L. Marion, R. Manske. Canad. J. Res., B 24 (1946).

Aconitum septentrionale Koelle. Этот вид, встречающийся на севере Швеции и в Сибири, исследовался Шульцем [1] и Вейдеманом [2], причем между их данными наблюдаются расхождения, требующие экспериментальной проверки.

Был выделен один кристаллический алкалоид лапаконитин и два аморфных — циноктонин и септентрионалин.

Физические и химические свойства

Л а п п а к о н и т и н — имеет, по Шульце, состав $C_{32}H_{44}O_8N_2$, тогда как Вейдеман придает ему состав $C_{32}H_{42}O_9N_2$. Кристаллизуется из спирта в шестиугольных табличках; темп. пл. 214° (или 223° по Вейдеману), вращает вправо, $[\alpha]_D = +27^\circ$ ($CHCl_3$). При щелочном гидролизе получается л а п п а к о н и н $C_{23}H_{35}O_7N$, $C_{23}H_{37}O_6N \cdot 1,5H_2O$, антраниловая и уксусная кислоты.

Ц и н о к т о н и н — аморфный порошок, темп. пл. около 137° , вращает вправо. Имеет состав $C_{36}H_{55}O_{13}N_2$.

С е п т е н т р и о н а л и н — аморфное вещество, темп. пл. 131° , имеет состав $C_{33}H_{46}O_9N_2$. При щелочном гидролизе дает основание $C_{25}H_{39}O_7N$ и кислоту $C_8H_9O_3N$, которая, в свою очередь, дает при гидролизе антраниловую кислоту.

Л и т е р а т у р а

1. Schulze, Ulfert. Arch. Pharm., 260, 230 (1922).
2. Weidemann. Arch. exp. Path. u. Pharm., 95, 166 (1922).

В. Алкалоиды индийских аконитов

Aconitum Balfourii Stapf. и *A. deinorrhizum* Stapf. Эти два вида, встречающиеся в Гималайских горах, содержат около 0,85% алкалоида псевдоаконитина.

Физические и химические свойства

П с е в д о а к о н и т и н — имеет состав $C_{36}H_{51}O_{12}N$. Кристаллизуется из спирта в призмах, темп. пл. 214° , $[\alpha]_D = +17^\circ$ (C_2H_5OH) или $22,75^\circ$ ($CHCl_3$). Очень трудно растворим в воде, трудно — в эфире, легче — в спирте и хлороформе. Дает хорошо кристаллизующиеся левовращающие соли. При гидролизе распадается на псевдоаконин, уксусную и вератровую кислоты. Содержит четыре метоксильные и две гидроксильные группы (дает диацетильное производное). Его формула может быть развернута в $C_{19}H_{20}(NC_2H_5)(OH)_2(OCN_3)_4[OCOCN_3][OCOC.N_3(OCN_3)_2]$. Согласно данным Р. А. Коноваловой и А. П. Орехова [4], у азота вместо метильной группы находится этильная.

При окислении псевдоаконитина хромовой кислотой получено слабое основание $C_{34}H_{45}O_{11}N$ [2]. Джэкобс и Крейт [3] указывают состав его $C_{35}H_{45}O_{11}N$, а при окислении с азотной кислотой — соединение состава $C_{33}H_{38}O_{16}N$. Данные эти еще не подтверждены.

α -П с е в д о а к о н и т и н $C_{36}H_{51}O_{12}N$. Изомер псевдоаконитина. Выделен из бензольного экстракта коры «*Neural Aconite root*» Марионом и Эдуардсом [5]. Кристаллизуется из метилового спирта в призмах, темп. пл. $205-206^\circ$ (с разлож.), $[\alpha]_D = +24,7^\circ$ ($CHCl_3$). Дает кристаллический перхлорат и подгидрат.

При кипячении с КОН в метиловом спирте α -псевдоаконитин дает те же продукты, что и псевдоаконитин. При нагревании в нейтральном растворе в запаянной трубке при 135° получают уксусная кислота и вератроилпсевдоаконин $C_{34}H_{49}O_{11}N$, который был также выделен из бензольного экстракта. Те же авторы считают, что в псевдоаконитине и α -псевдоаконитине разные гидроксильные группы находятся в виде сложных эфиров вератровой кислоты.

Aconitum chasmanthum Stapf. Из этого вида, известного под местным названием мори, выделен алкалоид индаконитин.

Aconitum spicatum Stapf. Из этого вида получен бикаконитин.

И н д а к о н и т и н $C_{34}H_{47}O_{11}N$ [1]. Кристаллизуется в бесцветных иглах, темп. пл. $202-203^\circ$, $[\alpha]_D = +18^\circ$ (C_2H_5OH). Дает кристаллические, левовращающие соли. При щелочном гидролизе дает п с е в д о а к о н и н (идентичный с веществом из псевдоаконитина), бензойную и уксусную кислоты.

Б и к х а к о н и т и н $C_{38}H_{51}O_{11}N$. Трудно кристаллизующееся вещество, темп. пл. $118-125^\circ$, $[\alpha]_D = +12^\circ$. Дает хорошо кристаллизующиеся левовращающие соли. При гидролизе дает б и к х а к о н и н, вератровую и уксусную кислоты. Содержит четыре метоксильные и три гидроксильные группы.

При нагревании бикхаконитина при 180° отщепляется молекула уксусной кислоты и образуется пиробикаконитин состава $C_{34}H_{47}O_9N$. Последний дает бесцветные аморфные соли.

Л и т е р а т у р а

1. Dunstan, J. Chem. Soc. 87, 1620 (1905).
2. Henry, Sharp J. Chem. Soc., 1105 (1928).
3. Jacobs, Craig J. Biol. Chem., 136, 323 (1940).
4. Р. А. Коновалова, А. П. Орехов. Журн. общ. химии, 10, 745 (1940).
5. L. Marion, W. G. Edwards. J. Am. Chem. Soc., 68, 2565 (1946).

II. Группа атизина

A. *Aconitum heterophyllum* Wall.

Этот индийский вид содержит три алкалоида: атизин, гетератизин и гетизин.

Физические и химические свойства

Атизин — по данным Лаусона [1] и Джэкобса [2], имеет состав $C_{22}H_{33}O_2N$. Дает кристаллические соли: хлоргидрат, темп. пл. $311-312^\circ$ (с разлож.), $[\alpha]_D = +28,0^\circ$; бромгидрат, темп. пл. 273° , $[\alpha]_D = +24,3^\circ$; щелочи и кислоты его не омыляют. Атизин содержит N-этильную и C-метильную группы, наличие двух гидроксильных групп подтверждается образованием диацетильного производного.

При действии поташа в растворе метилового спирта атизин превращается в изоатизин, темп. пл. $150-151^\circ$; при более жесткой обработке щелочью атизин и азоатизин превращаются в их дигидропроизводные. Дигидроатизин не получается при прямом гидрировании атизина. Многие авторы занимались дегидрированием атизина селеном.

Особенно подробно изучался полученный при дегидрировании атизина углеводород $C_{17}H_{16}$, темп. пл. $41-43^\circ$. Этот последний оказался идентичным с синтетически полученным 1-метил-6-этилфенантроном [2, 3].

При осторожном окислении $KMnO_4$ атизин остается без изменений, тогда как изоатизин превращается в оксоизоатизин $C_{22}H_{43}O_3N$, возможно, насыщенем одной из двух двойных связей $-C=CH-N<$ $\rightarrow$ $-CH-CO-N<$.

При переходе атизина в изоатизин двойные связи остаются, так как оба вещества дают одно и то же тетрагидросоединение. Одна из связей является смежной с атомом азота, так как изоатизин более слабое основание, чем атизин.

Гетератизин $C_{22}H_{33}O_5N$ — кристаллизуется в виде призм, темп. пл. $262-267^\circ$ (с разлож.), $[\alpha]_D = +40^\circ$ (CH_3OH). Дает кристаллический хлоргидрат; темп. пл. $265-270^\circ$ (с разлож.). Содержит одну метоксильную, одну N-метильную группы, два активных атома водорода и лактонную группировку. Гетератизин дает бензоилгетератизин $C_{29}H_{37}O_6N$, при омылении образующий бензойную кислоту и гетератизин.

Гетизин $C_{20}H_{27}O_3N$ — темп. пл. $253-256^\circ$, $[\alpha]_D = +13,7^\circ$ (C_2H_5OH). Алкалоид содержит три активных атома водорода, устойчив к щелочам, дает дигидросоединение и подметилат, который с Ag_2O разлагается и превращается в дес-N-метилгетизин $C_{21}H_{29}O_3N$, темп. пл. $122-124^\circ$. При дегидрировании гетизина с Se получены три основных вещества: $C_{18}H_{17}N$, $C_{18}H_{15(17)}N$ и $C_{19}H_{25(27)}N$. Они выделены в виде пикратов, темп. пл. $225-230^\circ$ (с разлож.), $235-245^\circ$ (с разлож.) и $320-325^\circ$. Получены также два нейтральных вещества: $C_{34}H_{58(60)}$, темп. пл. 260° , и $C_{16}H_{14}$ — пимантрен, идентичный с углеводородом, выделенным из стафизина (см. стр. 742).

Литература

1. Lawson, Topp. J. Chem. Soc., 1640 (1937).
2. Jacobs, Craig. J. Biol. Chem., 143, 589, 605 (1942); 147, 567, 571 (1943); 152, 651 (1944).
3. Huebner, Jacobs. J. Biol. Chem., 170, 203, 515, 189 (1947).

Aconitum palmatum Don. Из этого растения получен п а л ь м а т и з и н, похожий на атизин и очень мало охарактеризованный.

Aconitum napellus L. Н а п е л л и н найден в 1937 г. Фрейденбергом и Роджерсом [1] в маточниках после выделения аконитина.

Физические и химические свойства

Н а п е л л и н $C_{22}H_{33}O_3N$ — кристаллизуется в прямоугольных пластинках. Дает кристаллические соли. При дегидрировании Se эти же авторы получили углеводород $C_{17}H_{18}$. Джэкобс и Крейг [2] выделили при дегидрировании Se алкилфенантрен состава $C_{18}H_{18}$, темп. пл. $76-79^\circ$, пикрат которого плавится при $132-134^\circ$, и второе вещество, пикрат которого плавится при $142-146^\circ$, возможно, диметил- или этилфенантрен. Кроме того, получено также вещество состава $C_{17}H_{17}N$, дающее пикрат, темп. пл. $233-237^\circ$.

К о б у з и н $C_{20}H_{27}O_2N$ — выделен из сырца маточников пезаконитина, темп. пл. 268° , $[\alpha]_D = +83,6^\circ$ ($CHCl_3$). Дает кристаллические соли. Алкалоид не омыляется, не содержит N-метильной и метоксильной групп, не реагирует с диазометаном, не дает реакции на СО-группу; дает диацетильное производное; содержит две двойные связи.

При каталитическом гидрировании и последующем ацетилировании получается триацетилтетрагидрокобузин. Это показывает, что одна двойная связь кобузина находится у азота.

Л и т е р а т у р а

1. F r e u d e n b e r g, R o g e r s. J. Am. Chem. Soc., 59, 2572 (1937).
2. J a c o b s, C r a i g. J. Biol. Chem., 143, 611 (1942).

Б. Алкалоиды среднеазиатских видов аконитов

Алкалоиды видов аконита таласского — *Aconitum talassicum* M. Pop.

Из корней этого вида, произрастающего в горах Талас-Ала-тау (Средняя Азия) на высоте 2500—3000 м над уровнем моря, Р. А. Коноваловой и А. П. Ореховым [1] выделено четыре кристаллических алкалоида: талатизин, талатизамин, талатизидин и изоталатизидин.

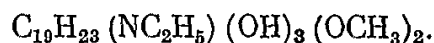
Физические и химические свойства

Т а л а т и з и н $C_{20}H_{29}O_3N$ — темп. пл. $246-246,5^\circ$, $[\alpha]_D = +37,7^\circ$ (C_2H_5OH). Трудно растворим в эфире, бензоле, уксусноэтиловом эфире, почти нерастворим в петролейном эфире, в воде, легче растворим в спирте, ацетоне и хлороформе. Дает кристаллические соли: хлоргидрат, темп. пл. $256-257^\circ$, пикрат, темп. пл. $247-250^\circ$ (с разлож.), перхлорат, темп. пл. 222° (с разлож.), гидрид, темп. пл. 265° . Талатизин содержит три гидроксильные группы, что было подтверждено получением его триацетильного производного и трихлорида. Талатизин — основание явно ненасыщенное, при каталитическом гидрировании поглощает два атома водорода. Его формулу можно развернуть в $C_{19}H_{23}(NCH_3)(OH)_3$.

Т а л а т и з а м и н $C_{22}H_{35}O_4N$ — темп. пл. $144-145^\circ$, оптически неактивен. Дает хлоргидрат — игольчатые кристаллы, темп. пл. $195-196^\circ$. Легко растворяется в горячем спирте, ацетоне, бензоле, трудно — в пе-

тролейном эфире и воде. Он содержит три метоксильные и одну гидроксильную группу, вторичный атом азота. Развернутая формула талатизамина $C_{19}H_{24}(NH)(OH)(OCH_3)_3$.

Талатизидин $C_{23}H_{37}O_5N$ — темп. пл. $220-221^\circ$, $[\alpha]_D = -20^\circ$ (ацетон). Дает перхлорат, темп. пл. $218-220^\circ$. Трудно растворяется почти во всех органических растворителях. Легко растворим в хлороформе, почти нерастворим в воде. Содержит две метоксильные и три гидроксильные группы. Допуская, что атом азота связан с этильной группой (как в аконитине), можно представить талатизидин в виде следующей развернутой формулы:



Изоталатизидин $C_{23}H_{37}O_5N$ — темп. пл. $139-140^\circ$. Оптически неактивен. Довольно легко растворим в спирте и хлороформе. Определение функциональных групп показывает, что изоталатизидин имеет такую же развернутую формулу, как и талатизидин $C_{19}H_{23}(NC_2H_5)(OH)_3(OCH_3)_2$.

Л и т е р а т у р а

1. Р. А. Коновалова, А. П. Орехов. Журн. общ. химии, 10, 745 (1940).

В. Алкалоиды аконита джунгарского — *Aconitum soongoricum* Stapf.

Из корней аконита джунгарского *Aconitum soongoricum* Stapf., произрастающего в Средней Азии, в верховьях Таласса, С. Ю. Юнусовым [1] в 1939 г., наряду с аконитином, выделен кристаллический алкалоид зонгорин.

Физические и химические свойства

Зонгорин $C_{21}H_{29}O_3N$ — мелкоигольчатые кристаллы, темп. пл. $201-203^\circ$, $[\alpha]_D = -139,89^\circ$ (абс. спирт). Легко растворяется в хлороформе, метиловом и этиловом спиртах, труднее — в эфире, трудно растворим в петролейном эфире и почти нерастворим в воде. Дает кристаллические соли: хлоргидрат, темп. пл. $257-258^\circ$, нитрат, темп. пл. $230-231^\circ$ (с разлож.), иодметилат, темп. пл. $209-210^\circ$, бромгидрат, темп. пл. $260-261^\circ$ (с разлож.), и перхлорат, темп. пл. $236-237^\circ$ (с разлож.). Дает семикарбазон, что указывает на наличие карбонильной группы. Два других атома кислорода находятся в зонгорине в виде двух гидроксильных групп, что подтверждается получением его диацетильного и дихлорпроизводных. Азот связан с этильной группой. На основании определения функциональных групп формула может быть развернута в $C_{18}H_{22}(> CO)(OH)_2(N - C_2H_5)$.

Зонгорин — ненасыщенное основание; при каталитическом гидрировании присоединяет два атома водорода. Иодметилат зонгорина при нагревании с едким кали в растворе метилового спирта образует дес-основание, легко дающее иодметилат.

Среди аконитовых алкалоидов зонгорин — первое основание, содержащее карбонильную группу. По всей вероятности, карбонильная группа не стоит рядом с азотом, так как зонгорин является сильным основанием.

Л и т е р а т у р а

1. С. Ю. Юнусов. Журн. общ. химии, 18, 515 (1948).

Мало изученные акониты

Aconitum paniculatum Lam., встречающийся в Швейцарии, содержит п а н и к у л а т и н $C_{29}H_{35}O_7N$ [1]. Небольшие ромбические таблички, темп. пл. 263° .

Л и т е р а т у р а

1. B r u n n e r. Schweiz. Apoth. Z., 60, 357 (1921) (С., 1922, III, 1007).

Aconitum lucidusculum. Из этого японского (с острова Хоккайдо) вида Майима [1] в 1932 г. выделил алкалоид л у ц и д у с к у л и н, имеющий состав $C_{24}H_{37}O_4N$. Кристаллизуется из метилового спирта в иглах, темп. пл. $170-171^\circ$, $[\alpha]_D = -95,5^\circ$. Дает хорошо кристаллизующиеся соли. В отличие от прочих аконитовых алкалоидов дает также хорошо кристаллизующиеся пикрат и подметилат. Не содержит метоксильных групп. Дает моноацетильное производное. При гидролизе дает л у ц и к у л и н $C_{22}H_{35}O_9N$ и уксусную кислоту.

Л и т е р а т у р а

1. M a j i m a, M o r i o. Ber., 65, 599 (1932).

Аконит противоядный — *Aconitum anthora* L. Из этого европейского вида Горис и Метен [1] в 1925 г. выделили два алкалоида — а н т о р и н и п с е в д о а н т о р и н, различающиеся между собой растворимостью в эфире. Ни о физических, ни о химических свойствах авторы не дают никаких указаний. Из фармакологических свойств весьма интересно наблюдение, по которому эти алкалоиды являются противоядиями обыкновенного аконитина и могут иметь даже действие, предупреждающее отравление. Изучение этих алкалоидов представляло бы поэтому большой интерес, но растение, к сожалению, редко и малодоступно.

Л и т е р а т у р а

1. G o r i s, M e t a i n. С. г., 180, 968 (1925) (С., 1925, I, 2834).

2. АЛКАЛОИДЫ МОРОЗНИКА — *HELLEBORUS VIRIDIS* (L.) М. В.

Из этого растения, произрастающего в Западной Европе, в умеренном климате, было выделено около 0,2% смеси алкалоидов [1], из которой были получены четыре индивидуальных основания, а именно:

Ц е л л и а м и н $C_{21}H_{45}O_2N$ — темп. пл. $127-131^\circ$. Третичное основание; содержит N-метильную группу. Метоксильных групп не обнаружено.

С п р и н т и л л а м и н $C_{28}H_{45}O_4N$ — темп. пл. $228-229^\circ$. Третичное основание; не содержит метоксильной группы.

С п р и н т и л л и н $C_{25}H_{41}O_3N$ — темп. пл. $141-142^\circ$. Третичное основание; не содержит метоксильных групп.

«Алкалоид V» $C_{25}H_{43}O_6N$ — темп. пл. $267-268^\circ$. Слабое основание.

О химизме этих веществ до сих пор ничего еще не известно.

Л и т е р а т у р а

1. K e l l e r. Arch. Pharm., 266, 545 (1928).

3. АЛКАЛОИДЫ ВИДОВ ЖИВОКОСТИ — *DELPHINIUM*

Растения этого рода распространены по всему земному шару. Они давно уже известны своей ядовитостью и применялись в народной медицине как лекарственные средства при лечении разных болезней. Особенно интересно их курареподобное действие.

Все виды живокости — *Delphinium*, исследованные на содержание алкалоидов, имеют их в большем или меньшем количестве. Алкалоиды находятся главным образом в семенах. В последнее время советскими химиками исследовано большое число видов живокости — *Delphinium*, произрастающей в СССР. Несколько более подробно исследованы только следующие виды.

А. Живокость — *Delphinium staphisagria* L.

Из этого вида Брандес и Лассонь уже в 1819 г. выделили кристаллическое основание, названное дельфинином. Позднее было выделено еще три новых основания: дельфинин [1, 2], дельфининидин и стафизагрин [3], а в 1941 г. был открыт еще один алкалоид стафизин [4].

Физические и химические свойства

Дельфинин $C_{34}H_{47}O_9N$ или $C_{33}H_{45}O_9N$ — кристаллизуется в ромбических призмах, начинает разлагаться около 120° ; темп. пл. 198 — 200° , $[\alpha]_D = +25^\circ$ (C_2H_5OH); растворим в обычных органических растворителях. Дает соли: кислый оксалат, темп. пл. 168° , хлоргидрат, темп. пл. 208 — 210° , а также монобензоильное производное.

Дельфинин содержит гидроксильную, N-метильную и четыре метоксильные группы. При гидролизе дает молекулу уксусной и бензойной кислот и аморфное основание $C_{24}H_{39}O_7N$, названное дельфонин. При гидрировании дельфинина образуется гексагидродельфинин $C_{33}H_{51}O_9N$, темп. пл. 192 — 193° . При окислении дельфинина $KMnO_4$ в ацетоне получены были два изомера α - и β -оксодельфинин, состава $C_{33}H_{43}O_{10}N$. Оба вещества сохраняют бензоильную, ацетильную и четыре метоксильные группы, но ни в одном не обнаружено присутствие N-метильной группы. При нагревании дельфинина в растворе метилового спирта выделяется CH_3COOH , и образуется метилбензоилдельфонин $C_{32}H_{45}O_8N$. При окислении последнего перманганатом в ацетоне и уксусной кислоте он превращается в метилбензоил- α -оксодельфонин $C_{32}H_{43}O_9N$, темп. пл. 221 — 223° . Такое замещение ацетильной группы на метильную впервые описано для аконитина (стр. 732). Вероятно, существует структурная связь между алкалоидами аконитина и дельфинина. Другим примером может служить потеря CH_3COOH при нагревании дельфинина в токе водорода при 200 — 215° . Так же как аконитин при этой реакции превращается в пираконитин, дельфинин переходит в пиродельфинин $C_{31}H_{41}O_7N$ и, подобно этому, α -оксодельфинин в пир- α -оксодельфинин. С HNO_2 при 100° дельфинин дает нитрозопроизводное $C_{33}H_{44}O_{10}N$, которое легко превращается в оксидельфинин $C_{33}H_{45}O_{10}N$, темп. пл. 180 — 182° . Последний при окислении $KMnO_4$ дает γ -оксодельфинин $C_{33}H_{45}O_{10}N$, в котором ацетильная группа может быть заменена метильной с образованием метилбензоил- γ -дельфонина.

Некоторые указания, касающиеся строения кольцевой системы дельфинина, были даны в последнее время Джэкобсом и Гюбнером [5]. Исходя из α -оксодельфинина $C_{19}H_{22}(CO-N=)(OH)(OCOC_6H_5)(O-COCH_3)(OCH_3)_4$

путем целого ряда превращений, на которых мы здесь не останавливаемся, был получен гексагидробензоилноксодельфонин ацетат, превращающийся при омылении в оксодельфонин $C_{19}H_{24}(CO-N=)(OH)_3(ONH_3)_2$, а при дегидрировании Se при 330° превращающийся в углеводород состава $C_{17}H_{24}$. Химические свойства его и спектр поглощения в ультрафиолете указывают, что он может быть производным бициклопентенобензола.

Дельфинин — по видимому, изомер дельфинина, темп. пл. 189° .

Дельфиноидин $C_{25}H_{43}O_4N$ — аморфное основание, трудно растворимое в воде и органических растворителях.

Стафизагройн $C_{49}H_{46}O_7N_2$ — аморфное вещество, темп. пл. $275-277^\circ$. Очень трудно растворим в органических растворителях.

Стафизин $C_{22}H_{31}ON$ или $C_{42}H_{60}ON_2$. Этот алкалоид выделен в 1941 году Джэкобсом и Крейгом [4] при помощи хроматографии из маточников после выделения дельфинина; темп. пл. $205-208^\circ$, $[\alpha]_D = -159^\circ (C_6H_6)$. Дает кристаллические соли: хлоргидрат, бромгидрат и нитрат. С CH_3J образует иодметилат, темп. пл. 255° (с разлож.). Содержит N-метильную группу. При дегидрировании Se при 340° в токе азота дает несколько углеводородов, из которых $C_{16}H_{14}$ был идентифицирован с пимантеном (1,7-диметилфенантрен), а другой, $C_{19}H_{20}$ — с 1,3-диметил-7-изопропилфенантеном.

Л и т е р а т у р а

1. S a r a S t o j a n o w. J. Chem. Soc. 60, 842, (1891).
2. W a l z. Arch. Pharm., 260, 9 (1922).
3. A h r e n s. Ber., 32, 1581, 1669 (1899).
4. J a c o b s, C r a i g. J. Biol. Chem., 127, 361 (1939); 136, 303 (1940); 141, 67 (1941); 152, 645; 154, 293 (1944).
5. J a c o b s, H u e b n e r. J. Biol. Chem. 170, 209 (1947).

Б. Живокость Аякова — *Delphinium ajacis* L.

Из семян этого вида Келлер и Фелькер [1] в 1913 г. выделили два кристаллических основания: аяцин и аяконин; в 1943 г. Хантер [2] выделил два новых алкалоида: аяцинин и аяциноидин. В 1944 г. Гудсон [3] кроме аяконина, нашел основания В, С и D.

Физические и химические свойства

Аяцин $C_{31}H_{46}O_9N_2 \cdot 2H_2O$ — кристаллизуется из водного спирта в бесцветных призмах, темп. пл. 154° , $[\alpha]_D = -49,5^\circ (C_2H_5OH)$. Соли легко растворимы. Содержит одну N-этильную, две гидроксильные и четыре метоксильные группы. При гидролизе щелочью получаются ликоктонин $C_{25}H_{39}O_7N \cdot H_2O$ (по данным Мариона и Манске, $C_{20}H_{33}O_5N$) и ацетилантраниловая кислота $C_9H_9O_3N$. При гидролизе кислотой получаются CH_3COOH и антраноилликоктонин $C_{32}H_{44}O_8N_2$.

Аяконин $C_{21}H_{31}O_3N$ или $C_{22}H_{33}O_3N$ — кристаллизуется в блестящих призмах, темп. пл. 172° , $[\alpha]_D = -119^\circ (C_2H_5OH)$. Дает кристаллические соли: кислый оксалат, темп. пл. $234-235^\circ$, сульфат, темп. пл. 113 или 231° (высуш.), и иодметилат, темп. пл. 134° ; содержит N-метильную группу.

Аяцинин $C_{22}H_{35}O_6N$ — темп. пл. $210-211^\circ$, $[\alpha] = +52^\circ (CHCl_3)$. Дает кристаллический иодгидрат и кислый оксалат, бромгидрат и пикрат аморфные.

Аяциноидин $C_{38}H_{56}O_{12}N_2$ — аморфный, темп. пл. $120,6^\circ$, $[\alpha]_D = +46^\circ (CHCl_3)$. Дает аморфный пикрат.

О с н о в а н и е В, $C_{26}H_{39}O_8N$ — темп. пл. 195° , $[\alpha]_D = +34^\circ$ (C_2H_5OH). Дает хлораурат. Содержит N-этильную и три метоксильные группы. При гидролизе дает CH_3COOH и основание С.

О с н о в а н и е С, $C_{24}H_{37}O_7N$ — темп. пл. 206° , $[\alpha]_D = +57^\circ$ (C_2H_5OH). Содержит триметоксильные и N-метильную группы.

О с н о в а н и е D, $C_{48}H_{66}O_{11}N_2$ — темп. пл. 97° , $[\alpha]_D = +59,3^\circ$ (C_2H_5OH). Дает желтый иодгидрат. Содержит три метоксильные и N-метильную группу.

Л и т е р а т у р а

1. Keller, Völker. Arch. Pharm., 251, 207 (1913).
2. Hunter. Pharm. J., 152, 82, 95 (1943).
3. C. Goodson. J. Chem. Soc., 108 (1944); 245 (1945).

В. Живокость высокая — *Delphinium elatum* L.

Из семян этого вида Келлер выделил кристаллическое основание $C_{33}H_{51}O_8N$; темп. пл. 218° . В 1943 г. Гудсон [1] выделил из этого вида три алкалоида: дельфелин, делатин и метилликаконитин.

В 1952 г. из листьев и стеблей этого растения, произрастающего в Алтайском крае, М. С. Рабинович [2] выделила новый алкалоид эльделин.

Физические и химические свойства

Д е л ь ф е л и н $C_{25}H_{39}O_6N$ — призмы, темп. пл. 227° , $[\alpha] = -25,8^\circ$ ($CHCl_3$). Дает кристаллические соли: хлоргидрат, темп. пл. 219° (с разлож.), и нитрат, темп. пл. $191-193^\circ$. Содержит одну гидроксильную, три метоксильные, одну метилendioкси- и одну N-этильную группу. Слабое основание. Его соли при высушивании частично теряют кислоту.

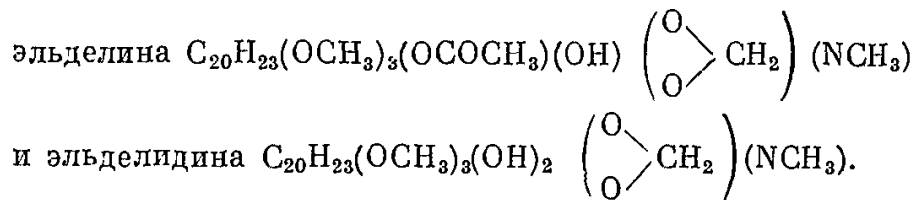
Д е л а т и н $C_{19}H_{25}O_3N \cdot H_2O$ — темп. пл. 148° , $[\alpha] = +13,5^\circ$ (H_2O), темп. пл. $261-264^\circ$ (сухой). Не содержит N-метильных и метоксильных групп.

М е т и л л и к а к о н и т и н $C_{37}H_{48}O_{10}N_2$ — выделен в виде кристаллического иодгидрата. Основание аморфное; темп. пл. 128° , $[\alpha]_D = +49,1$ (C_2H_5OH). При гидролизе со спиртовой щелочью дает l-метилсукцинил-антрапиловую кислоту $C_{10}H_{11}ON$ ($COOH$)₂, темп. пл. 155° , и ликоктонин $C_{25}H_{39}O_7N \cdot H_2O$, темп. пл. 143° . Ликоктонин был выделен из *Delphinium Brownii* Rydb. Для ликоктонина Марион и Манске [3] предлагают более обоснованную формулу — $C_{20}H_{33}O_5N \cdot H_2O$.

При кислом гидролизе алкалоид дает l-метилантарную кислоту и антрапиолликотонин $C_{32}H_{44}O_8N_2$.

Э л ь д е л и н состава $C_{27}H_{41}O_8N$ — кристаллизуется из эфира; темп. пл. $182-184^\circ$, $[\alpha]_D = -32,46^\circ$ (C_2H_5OH); образует хорошо кристаллизующиеся соли: хлоргидрат, темп. пл. $204-206^\circ$, $[\alpha]_D = -50,8^\circ$ (H_2O), нитрат, темп. пл. $170-173^\circ$, $[\alpha]_D = -48^\circ$ (H_2O), перхлорат, темп. пл. $216-217^\circ$, иодгидрат, темп. пл. $219-220^\circ$, оксалат, темп. пл. $190-191^\circ$, $[\alpha]_D = -41,7^\circ$ (C_2H_5OH), хлораурат, темп. пл. $170-175^\circ$. Все эти соли плавятся с разложением. Содержит три метоксильные и одну гидроксильную группы. Образует моноацетильное производное $C_{29}H_{43}O_4N$, темп. пл. $142-144^\circ$, $[\alpha]_D = -25,4^\circ$ (C_2H_5OH), хлоргидрат, темп. пл. $172-174^\circ$. При действии спиртовой щелочи эльделин омыляется с образованием амивоспирта — эльделидина и уксусной кислоты.

Эльделидин $C_{25}H_{39}O_7N$ — темп. пл. $226-228^\circ$, $[\alpha]_D = -17,08^\circ$ ($CHCl_3$), хлоргидрат, темп. пл. $216-218^\circ$, $[\alpha]_D = -31,3^\circ$ (H_2O), нитрат, темп. пл. $186-188^\circ$, $[\alpha]_D = -41,4^\circ$ (H_2O), оксалат, темп. пл. $140-142^\circ$, подгидрат, темп. пл. $217-219^\circ$, $[\alpha]_D = -24,7^\circ$. Все они плавятся с разложением. Содержит три метоксильные, две гидроксильные, метилендиокси- и N-метильную группы. Образует диацетильное производное, идентичное с ацетилэльделином. Частично развернутые формулы:



Л и т е р а т у р а

1. C. Goodson. J. Chem. Soc., 139 (1943); 665 (1944).
2. М. С. Рабинович. Журн. общ. химии, 22, 1702 (1952).
3. L. Marion, R. Manske. Canad. J., Res. B 24, 1 (1946).

Г. Живокость полевая — *Delphinium consolida* L.

Из этого вида Марквуд [1] в 1924 г. выделил два кристаллических алкалоида: дельсолин и делькозин. В 1947 г. Марион и Эдвардс [2] выделили из семян этого вида еще четыре алкалоида: дельсонин, консолидин, антраноилликоктонин и ранее описанный ликоктонин.

Физические и химические свойства

Дельсолин $C_{25}H_{43}O_7N$ — темп. пл. $213-216,5^\circ$, $[\alpha]_D = +51,7$ ($CHCl_3$). По другим данным, дельсолин вращает влево [3]. Дает кристаллические соли. Содержит четыре метоксильные группы. Алкалоид устойчив к спиртовому раствору едкого кали.

Делькозин $C_{22}H_{37}O_6N$ — темп. пл. $203-204^\circ$, $[\alpha]_D = +56,8^\circ$ ($CHCl_3$). Дает перхлорат, бромгидрат и хлоргидрат, которые содержат кристаллизационный спирт ($2CH_3OH$). Делькозин содержит три гидроксильные и три метоксильные группы. Дает триацетильное производное. Устойчив к действию спиртовой щелочи.

Дельсонин — аморфный алкалоид. При кипячении с КОН в спирте превращается в изодельсонин; темп. пл. $108-111^\circ$. Дает кристаллические соли: перхлорат, $C_{24}H_{41}O_6N \cdot HClO_4$, темп. пл. 216° (с разлож.), и подгидрат, темп. пл. 202° . Содержит четыре метоксильные группы.

Консолидин $C_{33}H_{49}O_9N$ — темп. пл. $153-157^\circ$; $[\alpha]_D = +64^\circ$ (CH_3OH). Содержит три метоксильные группы. При гидролизе спиртовой щелочью дает бензойную кислоту и новое основание консолин.

Антраноилликоктонин — в кристаллическом виде не был получен, $[\alpha]_D = +54^\circ$ (CH_3OH). Дает кристаллический перхлорат $C_{27}H_{38}O_6N_2 \cdot HClO_4$, темп. пл. 207° , и подгидрат, темп. пл. 183° . При щелочном гидролизе дает ликоктонин и антраниловую кислоту.

Л и т е р а т у р а

1. L. Markwood. J. Am. Pharm. Ass., 13, 696 (1924).
2. L. Marion, Edwards. J. Am. Chem. Soc., 69, 2010 (1947).
3. Cionga, Iliescu. Ber., 74, 1031 (1941).

Д. Алкалоиды живокости полубородатой — *Delphinium semibarbatum* Bienert. и живокости горолюбивой — *D. oreophyllum* Huth.

Из *D. semibarbatum* Bienert., произрастающего в Средней Азии, С.Ю. Юнусов и Н.К. Абубакиров [1] выделили два кристаллических алкалоида: дельсемин и дельсин. Содержание их в надземной части, собранной до цветения, — 0,25%, во время цветения — 0,09% и в период плодоношения — 0,07%; в семенах — 0,56%.

Дельсемин выделен также из *D. oreophyllum* Huth., произрастающего на перевале Шахристан (Туркменский хребет) на высоте 3200—3600 м. Содержание алкалоидов в этом растении значительно больше. В надземной части, собранной в июле, содержится 0,95%, а в августе — 0,58% суммы алкалоидов; в корнях в июле — 1,07%, в августе — 1,65%.

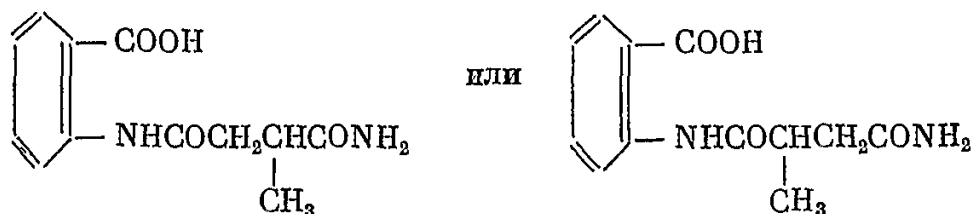
Физические и химические свойства

Дельсемин $C_{37}H_{53}O_{10}N_3 \cdot 1/2 H_2O$ — кристаллизуется из разбавленного спирта в виде тонких шелковистых волокон, темп. пл. 121—124°, $[\alpha]_D = +43,27^\circ$ (в спирте). При хранении на воздухе поглощает четыре молекулы воды. Легко растворим в хлороформе, в смеси метилового и этилового спирта. Трудно растворим в абсолютном эфире, еще труднее в воде.

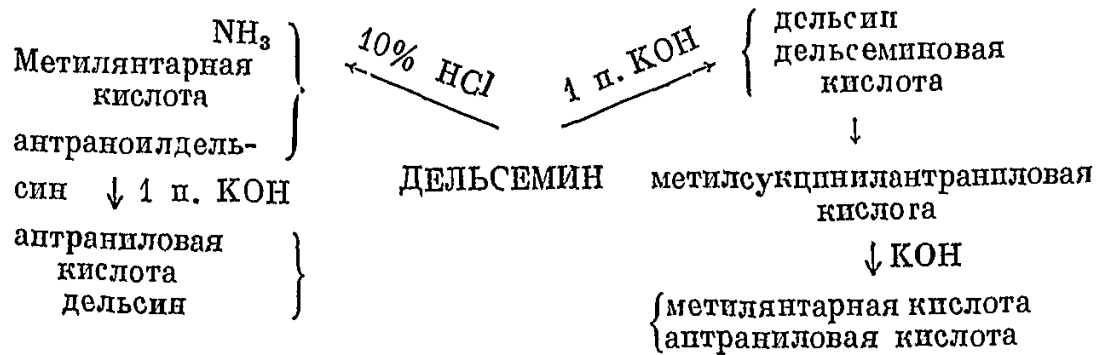
Соли дельсемина гигроскопичны. Дельсемин, подобно аконитину и алкалоидам из видов *Delphinium*, содержит четыре метоксильные и две гидроксильные группы и этильную группу у азота. Дельсемин распадается при щелочном гидролизе на дельсин и антраниловую кислоту.

При осторожном нагревании дельсемина с 1 н. раствором щелочи получается аминоспирт—дельсин $C_{25}H_{41}O_7N \cdot H_2O$, который был также выделен из растения, и одноосновная дельсеминовая кислота $C_{12}H_{14}O_4N_2$, $[\alpha]_D = -0,64^\circ$ (в спирте). Кристаллизуется из смеси спирта и эфира в бесцветных кристаллах, темп. пл. 170—171°. При нагревании с 10% раствором HCl дельсемин распадается на аммиак, метилантарную кислоту и антраноилдельсин. Дельсеминовая кислота при нагревании с минеральными кислотами, в свою очередь, распадается на антраниловую и метилантарную кислоты.

При нагревании дельсеминовой кислоты с известью происходит отщепление аммиака, и образуется двуосновная кислота — метилсукцинилантраниловая $C_{12}H_{13}O_5N$. Таким образом, дельсеминовая кислота является аминдометилсукцинилантраниловой кислотой; для нее возможны две формулы:



Распад дельсемина может быть изображен следующей схемой:



Дельсин $C_{25}H_{41}O_7N$, являющийся продуктом гидролиза, получен также из растения. Кристаллизуется из разбавленного спирта в виде прямоугольных призм, с одной молекулой воды, которую прочно удерживает. Дает хорошо кристаллизующиеся соли: хлоргидрат, темп. пл. 165° (с разлож.), бромгидрат — плавится при 185° (с разлож.), иодгидрат, темп. пл. $173-175^\circ$. Содержит три гидроксильные и четыре метоксильные группы. По своему составу и свойствам дельсин близок к ликаконину. Формула дельсина может быть развернута в $C_{19}H_{21}(NC_2H_5)(OH)_3(ONH_3)_4$.

Л и т е р а т у р а

1. С. Ю. Юнусов, Н. К. Абубакиров. Журн. общ. химии, 21, 174; 967 (1951).

Е. Живокость — *Delphinium* sp.

Из этого вида, произрастающего в районе Долонского перевала в Центральном Тянь-Шане, М. С. Рабинович и Р. А. Коноваловой [1] в 1940 г. выделен кристаллический алкалоид дельфамин.

Физические и химические свойства

Дельфамин имеет состав $C_{25}H_{41}O_7N$; кристаллизуется из спирта, темп. пл. $196-200,5^\circ$, $[\alpha]_D = +66,6^\circ$ ($CHCl_3$) и $[\alpha]_D = +54^\circ$ (C_2H_5OH); образует кристаллический тартрат, темп. пл. 160° , $[\alpha]_D = +37,4^\circ$ (H_2O), нитрат, темп. пл. 160° , $[\alpha]_D = +33,5^\circ$ (H_2O), иодметилат, темп. пл. 180° , хлораурат, темп. пл. $171-172^\circ$.

Дельфамин не изменяется от действия щелочи, содержит четыре гидроксильные, три метоксильные и N-этильную группы. Диацетильное производное получено действием уксусного ангидрида в пиридине, темп. пл. $118-121,5^\circ$, $[\alpha]_D = +28,6^\circ$. Частично развернутая формула $C_{20}H_{23}(OH)_4(ONH_3)_3(NC_2H_5)$.

Л и т е р а т у р а

1. М. С. Рабинович, Р. А. Коновалова. Журн. общ. химии, 12, 321 (1942).

Ж. Живокость — *Delphinium occidentale* S. Wats.

Из этого растения Кауч [1] в 1936 г. выделил новый алкалоид — дельталин $C_{21}H_{33}O_6N$. Дельталин кристаллизуется в виде игл, темп. пл. $180-181^\circ$, $[\alpha]_D = -27,86^\circ$ (в спирте). Растворяется во всех органических растворителях. Дает ряд кристаллических солей. Содержит две метоксильные и три ацетилируемые гидроксильные группы.

Л и т е р а т у р а

1. J. Couch. J. Am. Chem. Soc., 58, 684 (1936).

3. Живокость дважды тройчатая — *Delphinium biternatum* Nutt.

Из надземной части и корней этого растения, произрастающего на северо-западных склонах Кураминского хребта в долине горной реки Ляшкарар (Ташкентская область), С. Ю. Юнусовым и Н. К. Абубакировым

вым [1] в 1946 г. выделена смесь алкалоидов (из корней — 0,69%, из надземной части — 0,62%), в том числе два кристаллических: д е л ь ф а т и н и д е л ь б и н.

Физические и химические свойства

Д е л ь ф а т и н $C_{27}H_{45}O_7N$ — темп. пл. 101—106°. Легко растворяется во всех органических растворителях, трудно — в петролейном эфире и воде. Дает кристаллический перхлорат, темп. пл. 220—221°, и иодметилат, темп. пл. 197—198°. Довольно сильное основание. Содержит пять метоксильных, одну алкилимидную и две гидроксильные группы. Если допустить, что в дельфатине азот связан с этильной группой, как у некоторых других алкалоидов *Delphinium*, можно представить частично развернутую формулу дельфатина в виде: $C_{20}H_{23}(NC_2H_5)(OCH_3)_5(OH)_2$.

Д е л ь б и н $C_{24}H_{39}O_7N \cdot H_2O$ — темп. пл. 116—118, $[\alpha]_D = +33,9^\circ$. Довольно легко растворим в органических растворителях, почти нерастворим в петролейном эфире и в воде.

Л и т е р а т у р а

1. С. Ю. Юнусов, Н. К. Абубакиров. Журн. общ. химии, 19, 869 (1949).

И. Живокость спутанная — *Delphinium confusum* М. Рор.

Этот вид живокости произрастает в верховьях реки Таласса и был собран в июле — августе. Из надземной части этого растения М. С. Рабинович и Р. А. Коноваловой [1] в 1942 г. выделен кристаллический алкалоид к о н д е л ь ф и н.

Физические и химические свойства

Кондельфин $C_{25}H_{39}O_6N$ — крупные блестящие прямоугольные кристаллы, темп. пл. 156—158, $[\alpha]_D = +26,8^\circ$ ($CHCl_3$). Легко растворяется в хлороформе, довольно легко в спирте, труднее — в ацетоне и уксусноэтиловом эфире. Трудно растворяется в эфире и почти не растворяется в петролейном эфире и воде. Кондельфин содержит две гидроксильные группы, что было подтверждено получением диацетильного производного, темп. пл. 130—134°, две метоксильные и N-этильную группы. Дает кристаллические соли: перхлорат, темп. пл. 200—210° (с разлож.) оксалат, темп. пл. 160—162° (с разлож.), и иодметилат, темп. пл. 203—205° (с разлож.).

При омылении щелочью получают уксусная кислота и аминоспирт $C_{23}H_{37}O_5N \cdot H_2O$, темп. пл. 114—117° или 140—142° (высуш.).

Аминоспирт идентичен с изоталатизидином — одним из алкалоидов, выделенных из аконита таласского — *A. talassicum* (см. стр. 738). Таким образом, была впервые установлена связь между аконитовыми алкалоидами и алкалоидами *Delphinium*.

Л и т е р а т у р а

1. М. С. Рабинович, Р. А. Коновалова. Журн. общ. химии, 12, 329 (1942).

К. Живокость — *Delphinium* sp.

Из этого вида, произрастающего в среднем Тянь-Шане, возле перевала Кыз-арт М. С. Рабинович и Р. А. Коноваловой [1] выделены два алкалоида: один кристаллический, оказавшийся идентичным с дельфамином, другой не кристаллический, названный д е л а р т и н о м.

Физические и химические свойства

Делартин $C_{36}H_{53}O_{11}N_2$ — аморфное основание. Дает кристаллический перхлорат, темп. пл. $188-190^\circ$. При гидролизе делартина спиртовым раствором КОН получаются аминоспирт, $C_{26}H_{43}O_7N$, кристаллизующийся с молекулой воды, темп. пл. $137-142^\circ$, и кислота, названная делартиновой. Аминоспирт дает кристаллические соли: бромгидрат, темп. пл. $167-169^\circ$, хлоргидрат, темп. пл. $159-162^\circ$, перхлорат, темп. пл. $87-90^\circ$ (со вспениванием), и иодгидрат, темп. пл. $174-176^\circ$ (с разлож.). Аминоспирт по своим свойствам напоминает ликоктонин, и можно предположить их идентичность. При омылении делартиновой кислоты 10%-ной HCl выделены два вещества, одно из которых — кислота — оказалось идентичным с антраниловой кислотой.

Литература

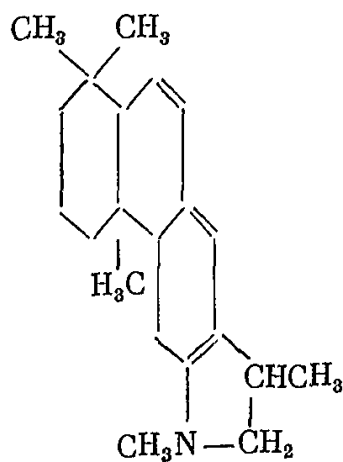
1. М. С. Рабинович, Р. А. Коновалова. Журн. общ. химии, 19, 1387 (1949).

Связь между алкалоидами, выделенными из аконита и дельфиниума

Растения *Aconitum* и *Delphinium* принадлежат к одному и тому же семейству лютиковых — *Ranunculaceae*, и можно было бы предположить, что алкалоиды, выделенные из этих растений, имеют близкое строение. Уже в 1939 г. Р. А. Коновалова и А. П. Орехов высказали предположение, что аконитовые алкалоиды — производные гетероциклического ядра $C_{19}H_{28}NH$ или $C_{20}H_{30}NH$ и отличаются только числом и расположением замещающих групп. Число алкалоидов с составом, подходящим к такому ядру, все больше увеличивается. В 1942 г. советские исследователи М. С. Рабинович и Р. А. Коновалова впервые установили непосредственную связь между алкалоидами из видов *Aconitum* и *Delphinium*. Так, изоталатизидин, выделенный из таласского аконита — *Aconitum talassicum*, оказался идентичным с продуктом омыления кондельфина, выделенным из *Delphinium confusum*.

В 1943 г. Гудсон, а в 1944 г. Крейг и Джэкобс подтвердили существующую связь между алкалоидами аконита и живокости получением ликоктониина — продукта гидролиза ликаконитина и некоторых алкалоидов из живокости — *Delphinium*. Установлено также, что атизин из вида *Aconitum* и стафизин из вида *Delphinium* при дегидрировании Se дают один и тот же алкилфенантрен.

На основании изучения ультрафиолетового спектра поглощения ряда аминоспиртов: атизина, гетератизина, дигидро- и тетрагидропроизводных атизина, изоатизина, аконина и некоторых его производных предполагают, что существует связь этих алкалоидов с дитерпенами (получение пимантрена) 1,7-диметилфенантрена (из стафизина и гетизина) и предполагают наличие следующего основного ядра для этих алкалоидов:



Фармакологические свойства и применение в медицине

А к о н и т и н — обладает весьма большой токсичностью. Доли миллиграмма могут вызвать отравление. Сначала возбуждает двигательные, чувствительные и секреторные нервы, затем их парализует, вызывает усиление слюноотделения, тошноту, рвоту. Сильно нарушает сердечную деятельность, парализует дыхание.

Имеет ограниченное применение в медицине для уменьшения болевой чувствительности при невралгиях.

Д е л ь с е м и н — впервые исследован в СССР (П. М. Дозорцева и М. Д. Машковский). Обладает курареподобным действием и представляет интерес как заменитель кураре.

Д е л ь с и н — курареподобным действием не обладает. Мало токсичен. Снижает кровяное давление.

4. АЛКАЛОИДЫ ВИДОВ ВАСИЛИСТНИКА — *THALICTRUM*

А. Алкалоид василистника простого — *Thalictrum simplex* L.

Из этого вида выделено в 1880 г. кристаллическое основание, названное **т а л и к т р и н о м**, выделенное также из *Thalictrum foliolosum* DC [1].

Из листьев и корней этого растения, собранного в окрестностях Вологды, С. С. Норкиной [2] в 1948 г. выделен кристаллический алкалоид **т а л и к т р и н и н**.

Физические и химические свойства

Т а л и к т р и н $C_{20}H_{27}O_4N \cdot 3H_2O$ — темп. пл. 208° или $224-225^\circ$ (высуш.), $[\alpha]_D = +308^\circ (H_2O)$. Образует соли четвертичного основания. Основание поглощает CO_2 из воздуха. Содержит две метоксильные, одну гидроксильную группу фенольного характера и группу $-N \begin{smallmatrix} \swarrow CH_3 \\ \searrow OH \end{smallmatrix}$. Бром

и уксусная кислота превращают основание в ацетат тетрабромталиктрина $C_{22}H_{19}O_5NBr_4$, оранжевые иглы, темп. пл. $248-250^\circ$.

Т а л и к т р и н и н $C_{38}H_{46}O_7N_2$ — бесцветные кристаллы, темп. пл. 170° , $[\alpha]_D = -80,9^\circ (CHCl_3)$.

Б. Алкалоид василистника малого — *Thalictrum minus* L.

Из надземной части и корней этого вида, произрастающего на северных склонах Кураминского хребта (Ташкентская область), собранного в конце цветения С. Ю. Юнусовым и Н. Н. Прогрессовым [3] в 1948 г., выделено пять кристаллических алкалоидов: **т а л ь м и н** и **т а л ь м и д и н** из надземных частей, **о с н о в а н и е 5** из корней и ранее описанные нами алкалоиды выясненного строения **т а л и к м и н** и **т а л и к м и д и н** (см. стр. 346).

Физические и химические свойства

Т а л ь м и н $C_{20}H_{23}O_3N$ — кристаллизуется из смеси хлороформа и спирта в желтых кристаллах, темп. пл. $252-253^\circ$ (с разлож.), $[\alpha]_D = -64,5^\circ (CHCl_3)$. Тальмин трудно растворим почти во всех органических растворителях, легче растворим в хлороформе, нерастворим в воде и щелочах. Дает кристаллические соли: хлоргидрат, темп. пл. $147-157^\circ$ (с разлож.), перхлорат, темп. пл. $238-241^\circ$ (с разлож.), и иодметилат, темп. пл. 250° (с разлож.). Содержит две метоксильные группы. Формулу тальмина

можно частично развернуть в $C_{17}H_{14}O(NCH_3)(OCH_3)_2$. Тальмин — ненасыщенное основание.

Т а л ь м и д и н $C_{21}H_{25}O_4N$ — мелкие шелковистые кристаллы, темп. пл. $192-193^\circ$ (с разлож.), $[\alpha]_D = +252,2^\circ$ ($CHCl_3$). Тальмидин легко растворяется в хлороформе, спирте, ацетоне, труднее — в эфире, не растворяется в воде и щелочах. Дает кристаллический иодметилат, темп. пл. $254-255^\circ$ (с разлож.). Азот третичный; два атома кислорода находятся в нем в виде двух метоксильных групп. В развернутом виде формула тальмидина может быть представлена так: $C_{18}H_{16}O_2(NCH_3)(CH_3O)_2$.

О с н о в а н и е 5 — оранжевые кристаллы, темп. пл. 243° . Легко растворяется в хлороформе, хуже — в эфире.

Л и т е р а т у р а

1. Vashistha, Siddique, J. Ind. Ch. Soc. 18, 641 (1941).
2. С.С. Норкина, Н. А. Пахарева. Журн. общ. химии, 20, 1720 (1950).
3. С.Ю. Юнусов, Н.Н. Прогрессов. Журн. общ. химии, 20, 1151 (1950).

Х. СЕМЕЙСТВО КУВШИНКОВЫЕ — *NYMPHAEACEAE*

1. АЛКАЛОИДЫ КУВШИНКИ ЖЕЛТОЙ — *NUPHAR LUTEUM* (L.) SM. (*NYMPHAEA LUTEA* L.)

Из корневищ этого водяного растения Грюнинг в 1882 г. выделил алкалоид **н у ф а р и н**, а значительно позже Ахматович и Молловна [1] выделили еще два алкалоида: α - и β -**н у ф а р и д и н**.

Физические и химические свойства

Н у ф а р и н $C_{18}H_{24}O_2N_2$ — белая аморфная масса, легко растворимая в органических растворителях, кроме лигроина. Оптически неактивен.

α -**Н у ф а р и д и н** $C_{15}H_{23}ON$ — жидкое основание, темп. кип. $121-121,5^\circ$ (2 мм), $[\alpha]_D = -112,1^\circ$. Дает кристаллические соли: хлоргидрат, темп. пл. $258-259^\circ$, иодгидрат, темп. пл. $185-187^\circ$, пикрат, темп. пл. $165-167^\circ$, хлороплатинат, темп. пл. $245-247^\circ$, и иодметилат, темп. пл. $185-187^\circ$.

β -**Н у ф а р и д и н** $C_{15}H_{23}ON$ — жидкое основание, темп. кип. $127-128^\circ$ (2,5 мм). Дает ряд кристаллических солей.

Оба алкалоида содержат третичный атом азота, гидроксильную группу и двойную связь; при каталитическом гидрировании переходят в дигидропроизводные.

2. АЛКАЛОИД КУВШИНКИ ЯПОНСКОЙ — *NUPHAR JAPONICUM*

Из этого вида Арима и Такахаша [2] выделили алкалоид, названный **н у ф а р и д и н о м**.

Нуфаридин $C_{15}H_{23}O_2N$, темп. пл. $220-221^\circ$, $[\alpha]_D = +17,6^\circ$. Дает ряд кристаллических солей.

3. АЛКАЛОИД КУВШИНКИ БЕЛОЙ — *NYMPHAEA ALBA* L. (*NUPHAR ALBA*)

Из корней этого растения Буреш и Гофман [3] в 1934 г. выделили алкалоид, названный **н и м ф е и н о м**, имеющий состав $C_{14}H_{23}O_2N$. Аморфное вещество, темп. пл. $76-77^\circ$. Оптически неактивен. Дает кристаллический хлоргидрат, темп. пл. 230° .

Л и т е р а т у р а

1. Achmatowicz, Mollowna. Roczniki Chem., 19, 493 (С., 1940, II, 768).
2. Arima, Takachaschi. Bull. Chem. Soc., Japan, 52, 815 (1931).
3. Bures, Hoffmann. Casopis cesco-slov. Lekarnictva, 14, 129 (1934); 15, 223, 242 (1935) (С., 1936, I, 3340).

XI. СЕМЕЙСТВО БАРБАРИСОВЫЕ — *BERBERIDACEAE*1. АЛКАЛОИДЫ ЛЕОНТИЦЫ ЭВЕРСМАННА — *LEONTICE EWERSMANII* ВGE.

Из клубней этого среднеазиатского растения А. П. Орехов и Р. А. Коновалова [1] выделили два алкалоида: л е о н т а м и н и л е о н т и д и н. В 1949 г. из этого вида С. Ю. Юнусов и Л. Г. Сорокина [2] выделили наряду с известными *d*-лупанином и пахикарпином еще один алкалоид, названный ими л е о н т и н о м.

Физические и химические свойства

Л е о н т а м и н — имеет состав $C_{14}H_{26}N_2$; бесцветное масло, темп. кип. 118—119° (4 мм), $n_D = 1,5113$, $d_4^{20} = 0,9880$, $[\alpha]_D = +2,53^\circ$. Нерастворим в воде, легко растворим в эфире, бензоле, спирте и прочих органических растворителях. Сильное двухкислотное основание. Дает кристаллические соли (хлоргидрат, хлороплатинат, темп. пл. 248°, пикрат, темп. пл. 194—195°) и диiodметилат, темп. пл. 265—268°.

Л е о н т и д и н — кристаллизуется из петролейного эфира в прекрасных, бесцветных, ромбических табличках или плоских иглах, — темп. пл. 116—118°. Легко растворим в воде, спирте и хлороформе, трудно — в эфире и петролейном эфире. Дает кристаллический хлороплатинат; темп. пл. 258—259°.

Л е о н т и н $C_{15}H_{24}ON_2$ — легко растворим в воде и во всех обычных органических растворителях, кроме петролейного эфира; темп. пл. 103—104°. Дает иодметилат, темп. пл. 290—292° (с разлож.).

Л и т е р а т у р а

1. А. П. Орехов, Р. А. Коновалова. Arch. Pharm., 270, 329 (1932) (С., 1932, II, 1308).
2. С. Ю. Юнусов, Л. Г. Сорокина. Журн. общ. химии, 19, 1955 (1949).

XII. СЕМЕЙСТВО КРЕСТОЦВЕТНЫЕ — *CRUCIFERAE*АЛКАЛОИД *LUNARIA BIENNIS* MNCH.

Выделено кристаллическое основание, темп. пл. 220° [1].

Л и т е р а т у р а

1. Hairs. Bull. Acad. Roy. Belg., 1042 (1909).

XIII. СЕМЕЙСТВО ЛУНОСЕМЯННИКОВЫЕ — *MENISPERMACEAE*1. АЛКАЛОИДЫ *STEPHANIA JAPONICA* MIERS.

Из лианы — *Stephania japonica* Miers (из Южной Японии) Кондо и его сотрудники [1] выделили несколько алкалоидов.

Физические и химические свойства

С т е ф а н и н $C_{35}H_{39}O_6N_2$ — темп. пл. 159° , $[\alpha]_D = -91,5^\circ$. Содержит три двойные связи, две метоксильные и одну метилendioкси-группы; оба атома азота третичны и каждый связан с одной метильной группой $[C_{30}H_{25}O_2(ONCH_3)_2(O_2CH_2)N(CH_3)_2]$.

П р о т о с т е ф а н и н $C_{21}H_{25}O_4N$ — образует призмы из метилового спирта, темп. пл. 75° , $[\alpha]_D = +3,4^\circ$. Содержание алкалоидов в растении 0,6%. Все атомы кислорода находятся в нем в виде метоксильных групп.

С т е ф а н о л и н $C_{31}H_{42}O_7N_2$ — темп. пл. 186° , $[\alpha]_D = -255,4^\circ$. Содержит четыре двойные связи, четыре метоксильные и одну гидроксильную группу фенольного характера.

Г о м о с т е ф а н о л и н $C_{32}H_{44}O_7N_2$ — темп. пл. 232° , $[\alpha]_D = -255^\circ$. Содержание алкалоидов в растении 0,3%. Фенольное основание.

М е т а ф а н и н $C_{18}H_{29}O_3N$ — образует иглы, темп. пл. 229° , $[\alpha]_D = 0$. Содержание алкалоидов в растении 0,03%. Содержит одну спиртовую гидроксильную группу, две метоксильных и одну N-метильную группы $C_{15}H_{19}O(OH)(ONCH_3)_2(NCH_3)$.

Э п и с т е ф а н и н $C_{37}H_{46}O_6N_2$ — темп. пл. 198° , $[\alpha]_D = +195,8^\circ$. Содержание алкалоида в растении — 0,55%. Содержит две метоксильные и N-метильную группу. Третий атом кислорода находится в нем в виде карбонильной группы.

Этот алкалоид рассматривался раньше как вещество состава $C_{19}H_{23}O_3N_2$, по строению близкое к морфину. Однако, по данным Кондо и сотрудников [2], спектры поглощения гидроэпистефанина (полученного восстановлением эпистефанина), тетрандрина и оксиакантина одинаковы. Кроме того, спектр поглощения дес-основания гидроэпистефанина идентичен со спектром поглощения дес-основания тетрандрина.

Из этого следует, что эпистефанин относится к группе эфиробразных бимолекулярных соединений (см. стр. 506).

П с е в д о э п и с т е ф а н и н $C_{19}H_{21}O_3N$ — темп. пл. 257° , $[\alpha]_D = +174,5^\circ$. Содержит одну гидроксильную, две метоксильные и N-метильную группы.

Развернутая формула $C_{16}H_{11}(OH)(ONCH_3)_2(NCH_3)$. Иодметилат метилпсевдоэпистефанина $C_{21}H_{26}O_3NJ$, темп. пл. 221° , $[\alpha]_D = +118,5$, рассматривался как антипод иодметилата диметилморфотебаина; предполагалось, что он отличается от эпистефанина тем, что в нем гидроксильная группа заменена на карбонильную, а также различна ориентация кислородных заместителей.

По последним данным Кондо [3], формула псевдоэпистефанина была изменена на $C_{36}H_{36}O_6N_2$. Установлено, что при метилировании диазо-метаном псевдоэпистефанин превращается в вещество, идентичное эпистефанину. Таким образом, псевдоэпистефанин, вероятно, представляет собой эпистефанин, в котором метоксильная группа заменена на гидроксильную.

О с н о в а н и е VIII $C_{31}H_{36}O_5N_2$ — темп. пл. $102-103^\circ$, $[\alpha]_D = -83,33^\circ$. Содержание его в растении 0,02%.

Л и т е р а т у р а

1. Н. К о н д о и сотр. J. Pharm. Soc. Japan, 49, 66 (1929); 51, 55 (1931); 58, 46 (1938).
2. Н. К о н д о, К. Т а н а к а. J. Pharm. Soc. Japan, 63, 267, 273 (1943).
3. Н. К о н д о, Т о ш и к а з у. J. Pharm. Soc. Japan, 63, 333 (1943).

2. АЛКАЛОИДЫ *STEPHANIA GLABRA*

Из луковиц этого растения, произрастающего в Индии, выделено три кристаллических алкалоида: гиндариин, гиндарицин и гиндариинин [1].

Физические свойства

Гиндариин $C_{21}H_{25}O_4N$ — перекристаллизованный из спирта, петролейного эфира и ацетона, плавится при 147° . Дает ряд кристаллических солей, плавящихся с разложением.

Гиндарицин — имеет состав $C_{18}H_{19}O_3N$. Перекристаллизованный из бензола, плавится при 103° . Дает хлоргидрат, темп. пл. 232° , пикрат, темп. пл. 150° (с разлож.), и хлороплатинат, темп. пл. 230° .

Гиндариинин — был выделен в виде нитрата. Состав нитрата $C_{21}H_{21}O_4N \cdot HNO_3$, темп. пл. 248° (с разлож.), хлоргидрат, темп. пл. 215° (с разлож.), пикрат, темп. пл. 200° .

Л и т е р а т у р а

1. Govind Rai Choudhry, Salimuzzaman Siddiqui. J. Sci. Ind. Res. (India), B 9, 79 (1950).

3. АЛКАЛОИДЫ *SINOMENIUM ACUTUM* REHD.

Из этого вида Гото и Сузуки [1], Кондо и сотрудники [2] выделили два алкалоида: акутумин и диверсин, кроме ранее описанных синоменина, синактина и тудуранина.]

Физические и химические свойства

Акутумин $C_{20(21)}H_{27}O_8N$ — кристаллизуется в иглах, темп. пл. 240° . Дает хлоргидрат $[\alpha]_D = +60,2$ и хлораурат, темп. пл. $199-200^\circ$. Алкалоид содержит карбонильную группу (дает семикарбазон), вероятно, карбоксильную, и три метоксильные. Спектр поглощения напоминает спектр нарцеина.

Диверсин $C_{20}H_{27}O_5N$ — аморфное желтое основание, темп. пл. $80-93^\circ$, $[\alpha]_D = +6,98^\circ$. Дает аморфный хлоргидрат, темп. пл. $135-140^\circ$ (с разлож.), и иодметилат. Содержит две метоксильные и одну N-метильную группу. С бензойным ангидридом дает смесь моно- и дибензоильного производного.

Л и т е р а т у р а

1. K. Goto. Bull. Chem. Soc. Japan, 4, 220 (1929).
2. H. Kondo и др. Pharm. Soc. Japan, 497, 511 (1923).

4. АЛКАЛОИДЫ *CISSAMPELOS PAREIRA* L.

Из коры этого растения был выделен ряд алкалоидов [1], описанных под названиями циссампелин, сепеерин, пелозин и др. Ни одно из этих веществ не было в достаточной мере охарактеризовано, так что есть основания сомневаться в их индивидуальности. Все эти вещества — мало характерные аморфные массы.

Л и т е р а т у р а

1. K. Goto. Ann., 521, 175—184 (1935) (С., 1936, I, 2948); Ann., 530, 142 (1937).

5. АЛКАЛОИДЫ РАСТЕНИЯ ХАН-ФАНГ-ШИ

Из корней этого растения (вероятно, *Cocculus japonicus* или *C. diversifolius* DC.) Чжэнь [1] в 1935 г. выделил уже описанный нами тетраандрин. Сюй [2], исследовавший это растение, выделил из него четыре основания, названные ханфангшином А, В, С и D. Из них более подробно изучены пока два первых.

Физические и химические свойства

Ханфангшин А, $C_{38}H_{42}O_6N_2$ — кристаллизуется из ацетона в призмах, темп. пл. $218-218,5^\circ$, $[\alpha]_D = +286,7^\circ$. Растворим в обычных растворителях, кроме воды и петролейного эфира. Содержит две метилимидные и четыре метоксильные группы. Фенольных свойств не имеет. Два атома кислорода имеют индифферентный эфирный характер. В настоящее время считают, что ханфангшин А идентичен тетраандрину.

Ханфангшин В, $C_{36}H_{40}O_6N_2$ — кристаллизуется из ацетона в виде гексагональных кристаллов, темп. пл. $134,6^\circ$, содержащих кристаллизационный ацетон. Из спирта кристаллизуется в призматических табличках, темп. пл. $241-242^\circ$, $[\alpha]_D = +272,4^\circ$. Дает ряд кристаллических солей. Содержит две метилимидные, три метоксильные группы; фенольных гидроксильных групп не содержит. Три атома кислорода находятся в индифферентной форме.

Л и т е р а т у р а

1. К. Chen. J. biol. Chem., 109, 681 (1935) (С., 1935, II, 2215).
2. С. F. Hsü. J. Chines. Chem. Soc., 3, 260, 365 (1935) (С., 1936, I, 79, 4297).

XIV. СЕМЕЙСТВО МАГНОЛИЕВЫЕ — *MAGNOLIACEAE*

АЛКАЛОИД ГОЛОВНИ КУКУРУЗНОЙ — *USTILAGO MAYDIS*

Из этого растения выделены два алкалоида [1]: устилагинин и устилаготоксин; они напоминают эрготинин и эрготоксин.

Л и т е р а т у р а

1. Mas. Bol. Soc. Quim., Peru, 4, 3 (1938).

XV. СЕМЕЙСТВО МАКОВЫЕ — *PAPAVERACEAE*

1. МАЛОИЗУЧЕННЫЕ АЛКАЛОИДЫ МАКА СНОТВОРНОГО (ОПИЯ) — *PAPAVER SOMNIFERUM* L.

Кроме рассмотренных нами опийных алкалоидов было описано еще несколько оснований, строение которых осталось неустановленным.

Папаверамин $C_{21}H_{25}O_6N$. Был выделен из опия (Гессе, 1903). Бесцветные призмы; темп. пл. $128-129^\circ$. Дает кристаллический хлоргидрат и оксалат.

Меконидин $C_{21}H_{23}O_4N$ — аморфное вещество, темп. пл. 58° . Дает аморфные соли, легко растворим в органических растворителях.

Лантопин $C_{23}H_{25}O_4N$ — кристаллический порошок, темп. пл. 200° . Нерастворим в щелочах; трудно растворим в хлороформе. Соли легко выделяются в виде студня, который медленно кристаллизуется.

2. АЛКАЛОИДЫ РАЗНЫХ ВИДОВ МАКА

А. Мак самосейка — *Papaver rhoeas* L.

Из этого вида (мак самосейка), имеющего красные цветы, был выделен алкалоид **реадин** (в очень малом количестве этот алкалоид был найден также и в опиум).

Реадин $C_{21}H_{21}O_6N$ [1—3] — кристаллизуется в бесцветных призмах, темп. пл. 232° (с разложением) или, по другим данным, $245—247^\circ$. Слабое основание. Трудно растворим в спирте, эфире и воде. Дает с соляной кислотой (или с H_2SO_4) пурпурно-красную окраску, исчезающую при прибавлении щелочи. Крепкие кислоты превращают его в изомерный реагенин. Дает кристаллические соли.

Реагенин $C_{20}H_{19}O_6N$ — выделен из зеленых незрелых коробочек мака, а также при действии минеральных кислот на реадин, с которым он не изомерен, как предполагалось раньше. Кристаллизуется из метилового спирта, темп. пл. $236—238^\circ$, $[\alpha]_D = +168^\circ$ (CH_3COOH). Реагенин содержит одну метилendioкси-группу, не содержит метоксильной группы. При перегонке алкалоида с цинковой пылью получается изохинолин; при окислении $KMnO_4$ в токе CO_2 образуется 3,4-метилendioксифталевая кислота. После второй стадии гофманского распада образуется безазотистое вещество.

Л и т е р а т у р а

1. E. Späth. Monatsh., 68, 33 (1936).
2. W. Awe. Arch. Pharm., 274, 436 (1936).
3. E. Späth, Lajic. Ber., 69, 2448 (1936).

Б. Мак сомнительный — *Papaver dubium* L.

Из этого вида были выделены **апорейн** и **апорейдин** [1].

Апорейн $C_{18}H_{16}O_2N$ — образует желто-зеленые призмы, темп. пл. $88—89^\circ$. Дает кристаллические соли, например хлоргидрат, темп. пл. 230° .

Апорейдин (состав не установлен) — темп. пл. $176—178^\circ$.

Л и т е р а т у р а

1. Pavesi. C., 1905, I, 826; 1907, II, 820; 1914, II, 837.

В. Мак гибридный — *Papaver hybridum* L.

Содержит **реадин** и второй алкалоид неизвестного состава.

Г. *Papaver lateritium* L.

Содержит аморфные алкалоиды фенольного характера.

Д. *Papaver floribundum* Desf.

Из этого вида мака (из Закавказья) Р. А. Коноваловой, С. Ю. Юнусовым, А. П. Ореховым [1, 2] было выделено в 1935 г. пять алкалоидов.

Флорипавин $C_{19}H_{21}O_4N$ — бесцветные кристаллы, темп. пл. $201—202^\circ$, $[\alpha]_D = +90,5^\circ$. Дает иодметилат, темп. пл. $220—221^\circ$, хлоргидрат, темп. пл. $235—236^\circ$, и пикрат, темп. пл. $223—224^\circ$. Содержит две метоксильные и одну фенольную гидроксильную группу. Функции четвертого атома кислорода не выяснены. Формула может быть развернута в таком виде: $C_{16}H_{11}(NCH_3)(=O)(OH)(OCH_3)_2$.

Флорибундин $C_{18}H_{19}O_2N$ — бесцветные кристаллы, темп. пл. $195-196^\circ$, $[\alpha]_D = -204,3^\circ$. Содержит метилимидную и метоксильную группы. Функции второго атома кислорода не выяснены. Фенольных свойств он не имеет. Иодметилат, темп. пл. $178-180^\circ$, тартрат, темп. пл. $181-183^\circ$. С крепкой HNO_3 дает фиолетовую окраску. Формула может быть развернута в виде $C_{16}H_{13}(NCH_3)(OCH_3)(=O)$.

Флорипавидин $C_{21}H_{29}O_5N$ — получен из смеси нефенольных оснований и отделялся от флорибундина повторной кристаллизацией из воды. Флорипавидин кристаллизуется из спирта в виде призм, темп. пл. $241-242^\circ$, $[\alpha]_D = -156,25^\circ (CH_3OH)$. Дает кристаллические соли; хлоргидрат, темп. пл. $209-210^\circ$, иодгидрат и иодметилат, темп. пл. $228-230^\circ$. Развернутая формула флорипавидина $C_{17}H_{19}(NCH_3)(OCH_3)(CH_2O_2)_2$.

Кроме этих трех алкалоидов в *P. floribundum* найдены также армепавин $C_{19}H_{23}O_3N$, ранее описанный, и основание V.

Л и т е р а т у р а

1. Р. А. Коновалова, С. Ю. Юнусов, А. П. Орехов. Вег., 68, 2158, 2277 (1935).
2. Р. А. Коновалова, С. Ю. Юнусов, А. П. Орехов. Журн. общ. химии, 7, 1791, 1797 (1937).

Е. Мак прицветниковый — *Papaver bracteatum* Lindl.

Из этого вида мака В. В. Киселев и Р. А. Коновалова [1] выделили, кроме изотебаина и орипавина, еще два алкалоида: брактеин и брактамин.

Физические и химические свойства

Брактеин $C_{19}H_{21}O_4N$ — темп. пл. 230° (с разлож.), $[\alpha]_D = +120^\circ (C_2H_5OH)$. Алкалоид является третичным основанием, содержит N-метильную группу. Брактеин трудно растворим в эфире, легче — в спирте, легко — в хлороформе, растворяется в 10%-ном растворе едкого натра. Кристаллизуется в иглах из спирта и эфира. Дает соли: хлоргидрат, темп. пл. 158° , перхлорат, темп. пл. $231-232^\circ$ (с разлож.), образует иодметилат, темп. пл. $205-215^\circ$. Два атома кислорода находятся в виде метоксильных и два — в виде гидроксильных групп. Алкалоид обладает фенольными свойствами. Его брутто-формула может быть развернута следующим образом: $C_{16}H_{10}NCH_3(OH)_2(OCH_3)_2$. Брактеин — изомер коритуберина.

Брактамин $C_{11}H_{15}O_2N$ — темп. пл. 216° . Оптически неактивен. Трудно растворим в кипящем спирте, эфире, легко — в хлороформе. Дает хлоргидрат, темп. пл. 143° , пикрат, темп. пл. $184-186^\circ$, и иодметилат, темп. пл. $220-221^\circ$. Содержит N-метильную, метоксильную группы и гидроксильную группу фенольного характера. Брактамин — изомер кориналина.

Л и т е р а т у р а

1. В. В. Киселев, Р. А. Коновалова. Журн. общ. химии, 18, 142 (1948).

3. АЛКАЛОИДЫ РАЗНЫХ ВИДОВ — *DICENTRA* И *CORYDALIS*

А. *Dicentra canadensis* Walp.

Из этого вида, кроме описанных алкалоидов бульбокапнина, коридина, изокоридина и протопина, выделено основание F_{22} состава $C_{37}H_{40}O_{10}N_2$ [1],

темп. пл. 237—238°; содержит три метоксильные группы, дает четвертичный хлорид $C_{34}H_{30}O_6N_2Cl(OCH_3)_3$, темп. пл. 286°.

Л и т е р а т у р а

1. R. M a n s k e. Canad. J. Res. 7, 258 (1932).

Б. *Dicentra chrysantha* Walp.

Из этого вида, кроме биккулина, криптокавина, криптопина и протопина, выделено основание F_{25} [1] и хрицентрин.

F_{25} , $C_{19}H_{17}O_6N$ кристаллизуется в призмах из хлороформа с метанолом, темп. пл. 230°. Основание фенольного характера, возможно, содержит лактонную группу, метоксильной группы не содержит.

Хрицентрин $C_{18}H_{15}O_5N$ — нефенольное основание, содержит метилendioкси группу, не содержит метоксильной группы.

Л и т е р а т у р а

1. R. M a n s k e. Canad. J. Res., B 15, 274 (1937).

В. *Dicentra eximia* (Ker) Torr.

Из этого вида, кроме коридина, куларина, дицентрина, эксимидина, глауцентрина, выделены три основания: F_{21} , F_{29} и F_{30} [1].

F_{21} , $C_{20}H_{25}O_5N$ — кристаллизуется из эфира и из метанола и эфира. Бесцветные прямоугольные пластинки, темп. пл. 80°. Содержит четыре метоксильные группы. Растворяется в холодной H_2SO_4 с образованием раствора оранжевой окраски, при нагревании переходящей в желтый, зеленый, синий, красный и коричневый цвет.

F_{29} , $C_{19}H_{21}O_4N$ — темп. пл. 262°. Содержит две метоксильные и две гидроксильные группы.

F_{30} , $C_{19}H_{21}O_4N$ — темп. пл. 102°. Содержит три метоксильные группы.

Л и т е р а т у р а

1. R. M a n s k e. Canad. J. Res., B 16, 81 (C., 1938, II, 324).

Г. *Corydalis aurea* Willd.

Из этого вида, кроме целого ряда известных алкалоидов, Манске выделил еще три основания: F_{24} , F_{27} и F_{28} [1].

F_{24} , $C_{19}H_{23}O_4N$ — тонкие призмы, темп. пл. 138°. Содержит одну гидроксильную и три метоксильные группы.

F_{27} , $C_{21}H_{25}O_4N$ — призмы, темп. пл. 148°. Содержит четыре метоксильные группы.

F_{28} , $C_{17}H_{19}O_3N$ — призмы, темп. пл. 135°. Содержит две метоксильные и одну гидроксильную группы.

Л и т е р а т у р а

1. R. M a n s k e. Canad. J. Res., B, 16, 81 (1938).

Д. *Corydalis caseana* A. Gray

Из этого вида Манске в 1938 г. [1] выделил три основания: F_{33} , F_{34} и F_{35} и алкалоиды: казеалутин (*l*-изокори пальмин) и казеанин $C_{21}H_{25}O_4N$ (тетрагидропальматин).

F_{33} , $C_{19}H_{21}O_4N$ — темп. пл. 257° ; фенольное основание, содержит две метоксильные группы.

F_{34} , $C_{20}H_{23}O_4N$ — темп. пл. 218° . Содержит три метоксильные и одну гидроксильную группы.

F_{35} , $C_{20}H_{23}O_4N$ — темп. пл. 145° . Содержит одну гидроксильную и три метоксильные группы. При метилировании диазометаном дает метиловый эфир, который после кристаллизации из метилового спирта плавится при 186° . Дает цветные реакции с H_2SO_4 .

Л и т е р а т у р а

1. R. M a n s k e, M i l l e r. Canad. J. Res., В 16, 153 (1938).

4. АЛКАЛОИДЫ *STYLOPHORUM DIPHYLLUM* NUTT.

Из этого растения были выделены, кроме хелидонина, протопина и сангвинарина, два мало изученных алкалоида: стилопин и дифиллин.

С т и л о п и н $C_{19}H_{19}O_5N$ — бесцветные иглы, темп. пл. 202° . Левовращающее третичное основание; не содержит метоксильных групп.

Д и ф и л л и н — темп. пл. 216° [1].

По данным Манске [2], стилопин представляет собой *l*-тетрагидрокоизин, а дифиллин — *dl*-стилопин.

Л и т е р а т у р а

1. S c h l o t t e r b e c k, W a t k i n s. Ber., 35, 7 (1902).
2. R. M a n s k e. Canad. J. Res., В 17, 89 (1939).

XVI. СЕМЕЙСТВО БОБОВЫЕ — *LEGUMINOSAE*

1. АЛКАЛОИД *PENTACLETHRA MACROPHYLLA* BENTH.

Из плодов этого тропического растения (орехи «паусо») был выделен в 1894 г. алкалоид п а у ц и н состава $C_{27}H_{39}O_5N_5 + 6\frac{1}{2} H_2O$. Желтые листочки, темп. пл. 126° (с разлож.). Растворим в горячей воде и щелочах, нерастворим в эфире и хлороформе. Оптически неактивен. Дает ряд кристаллических солей. При нагревании со щелочами выделяется диметиламин:

2. АЛКАЛОИД *PITHECOLOBIUM SAMAN* BENTH.

Из коры этого южноамериканского дерева, встречающегося также и на островах Зондского архипелага, в Индии и в Камеруне (Африка), в 1932 г. ван-Италли выделил алкалоид п и т е к о л о б и н, имеющий состав $C_{17}H_{36}ON_3$, $[\alpha]_D = -12,12^\circ$. Дает хлоргидрат состава $C_{17}H_{36}ON_3 \cdot 2HCl$, $[\alpha]_D = -19,2^\circ$. Метоксильных, гидроксильных и N-метильных групп не обнаружено. Перегонка с цинковой пылью дает пиперидин и метиламин.

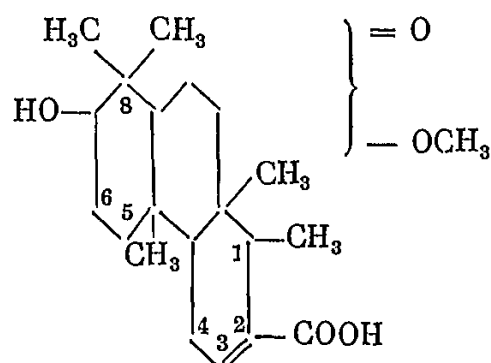
3. АЛКАЛОИДЫ *ERYTHROPHLEUM GUINEENSE* G. DON.

Из коры этого растения, встречающегося в Западной и Центральной Африке и служащего местным жителям для приготовления очень сильного стрельного яда (кора «сасси»), Галлуа и Арди [1] в 1876 г. выделили аморфный алкалоид эритрофлеин, вначале изучавшийся Гарнаком [2]. Долгое время никаких работ об этом растении не появлялось, и только в 1936 г. Дальма [3,4] опубликовал новые исследования, в которых описывает выделение трех кристаллических и одного аморфного алкалоида, названных кассаин, кассаидин, норкассаидин и гомофлеин.

Из того же вида Энгель и Тандер [5,6] выделили еще два кристаллических алкалоида, названных кассаммин и эритрофламин:

Физические и химические свойства

Эритрофлеин $C_{24}H_{39}O_5N$. Основанием для этой формулы послужили анализы сульфата эритрофлеина [7]. Алкалоид растворим в спирте и эфире. Содержит одну гидроксильную, одну метоксильную и одну метилимидную группы; реакция на карбонильную группу с 2,4-динитрофенилгидразином положительная. Формула эритрофлеина может быть частично развернута в таком виде: $C_{19}H_{27}O(OH)(OCH_3)COO \cdot CH_2CH_2 \cdot NHCH_3$. При кипячении эритрофлеина с HCl получают метиламин и аморфная безазотистая эритрофлеиновая кислота [2]. Дальнейшие исследования показали, что при действии 3 н. H_2SO_4 на эритрофлеин получены эритрофлеиновая кислота $C_{21}H_{32}O_5$ и β -метиламиноэтанол. Эритрофлеиновая кислота содержит метоксильную и гидроксильную группы; при каталитическом гидрировании эритрофлеиновой кислоты в присутствии PtO_2 по месту двойной связи присоединяется одна молекула водорода, а вторая молекула водорода восстанавливает карбонильную группу. При дегидрировании эритрофлеиновой кислоты Se при $270-300^\circ$ образуются 1,7,8-триметилфенантрен, темп. пл. $143-144^\circ$, и соединение, которое содержит селен, $C_{19}H_{16}Se$. На основании того, что при дегидрировании кислоты получается 1,7,8-триметилфенантрен и что ультрафиолетовый спектр поглощения указывает на вероятное $\alpha\beta$ -положение двойной связи по отношению к карбоксильной группе, для эритрофлеиновой кислоты предложено частичное дитерпеноидное строение [8]. Положение карбонильной и метоксильной групп не выяснено. Двойная связь может быть у $C_1 - C_2$ или $C_2 - C_3$.



Кассаин $C_{24}H_{39}O_4N$ — образует ромбические кристаллы (из эфира), темп. пл. $142,5^\circ$, $[\alpha]_D - 111^\circ$ (C_2H_5OH). Нерастворим в воде и петролейном эфире, растворим в обычных органических растворителях. Дает кристаллический хлоргидрат, темп. пл. $212-213^\circ$, оксим, темп. пл. $123-125^\circ$, и ацетильное производное, темп. пл. 123° . Кассаин содержит гидроксильную и карбонильную группы, два других атома кислорода находятся в виде сложного эфира. При гидролизе кассаина кипячением с HCl получают

диметиламиноэтанол и кассаиновая кислота $C_{20}H_{30}O_4$, темп. пл. 203° . Последняя сохраняет гидроксильную и карбонильную группы. При омылении кассаина щелочью получается изомерная аллокассаиновая кислота. При окислении кассаиновая кислота переходит в дегидрокассаиновую (дикетокассеновую) кислоту, темп. пл. $238-239^\circ$, имеющую состав $C_{20}H_{28}O_4$.

Развернутая формула кассаина: $C_{18}H_{28}(OH)(CO)COOCH_2CH_2N(CH_3)_2$.

Кассаин содержит двойную связь и при каталитическом гидрировании дает дигидропроизводное, которое при омылении со спиртовым раствором KOH переходит в оксикетокассановую кислоту $C_{20}H_{32}O_4$, темп. пл. $253-255^\circ$. Эта кислота, при восстановлении с Na в спирте, образует диоксикассановую кислоту $C_{20}H_{34}O_4$, дающую при дегидрировании 1,7,8-триметилфенантрен. Этим устанавливается близкая связь между кассаином и эритрофлеином.

Спектр поглощения кассаина показывает, что двойная связь в кассаине и кассаиновой кислоте находится в α, β -положении по отношению к карбоксильной группе и, вероятно, при щелочном гидролизе переходит в β, γ -положение, давая аллокассаиновую кислоту.

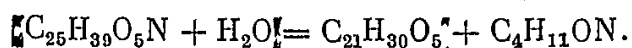
К а с с а и д и н $C_{24}H_{41}O_4N$ — кристаллы, темп. пл. $139,5^\circ$, $[\alpha]_D = -98^\circ$ (C_2H_5OH). Дает ряд кристаллических солей. Содержит две гидроксильные группы, не содержит карбонильной группы. При кипячении с 2 н. HCl образуются диметиламиноэтанол и кассаидиновая кислота $C_{20}H_{32}O_4$, темп. пл. $275-277^\circ$ (с разлож.). Последняя при окислении хромовым ангидридом в уксусной кислоте переходит в дегидрокассаиновую кислоту $C_{20}H_{28}O_4$, идентичную с кислотой, полученной при окислении кассаиновой кислоты. Этим устанавливается структурная связь между кассаидином и кассаином. Спектр поглощения кассаидина показывает, что он является α, β -ненасыщенным эфиром или эфиром β -диметиламиноэтанола и кассаидиновой кислоты подобно кассаину. Развернутая формула кассаидина



Н о р к а с с а и д и н $C_{23}H_{39}O_4N$ — триклинические кристаллы (из эфира), темп. пл. 131° , гораздо менее растворим, чем кассаин.

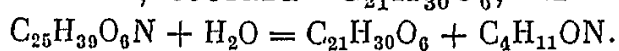
Г о м о ф л е и н $C_{56}H_{90}O_9N_2$ — аморфное вещество. Образует аморфные соли.

К а с с а м и н $C_{25}H_{39}O_5N$ — темп. пл. $86-87^\circ$, $[\alpha]_D = -56^\circ$ (C_2H_5OH при 95°) — третичное основание; растворим в эфире и петролейном эфире. Кассамин дает кристаллические соли: хлоргидрат, темп. пл. $205-214^\circ$; перхлорат, темп. пл. $200-210^\circ$ (с разлож.), кислый сульфат, темп. пл. $191-194^\circ$; пикрат и бромгидрат аморфные. Кассамин содержит метоксильную группу и двойную связь в положении α, β по отношению к карбоксильной группе. При омылении кассамина кислотами получают безазотистая кислота $C_{21}H_{30}O_5$, темп. пл. $217-219^\circ$, названная кассаминовой кислотой, и 2-диметиламиноэтанол. Омыление происходит по уравнению:



Кассаминовая кислота содержит метоксильную группу. Из пяти атомов кислорода в молекуле кассамина два находятся в виде метоксильной и карбонильной групп, два других — в виде эфира. Функция пятого атома кислорода не установлена.

Э р и т р о ф л а м и н $C_{25}H_{39}O_6N$ — темп. пл. $149-151^\circ$, $[\alpha]_D = -62,5^\circ$ (C_2H_5OH при 95°) — третичное основание, труднорастворимое в эфире. Дает кристаллический пикрат, темп. пл. $184-187^\circ$. Другие соли аморфные. При омылении эритрофламина кислотами получают безазотистая эритрофламинавая кислота, состава $C_{21}H_{30}O_6$, и 2-диэтиламиноэтанол



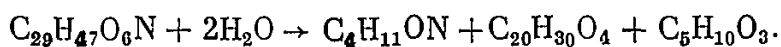
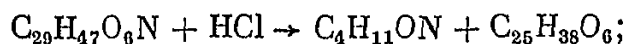
Эритрофламиновая кислота — кристаллизуется в пластинках, плавится при 218—220°, $[\alpha]_D = -63^\circ$ (C_2H_5OH при 95°) и содержит метоксильную группу. Из шести атомов кислорода два находятся в нем в виде эфира, два других — в виде метоксильной и гидроксильной групп, пятый — в виде СО-группы. Функция шестого атома кислорода пока не определена. Оба алкалоида — кассамин и эритрофламин родственны с алкалоидами кассаином и кассаидином, выделенными из *Erythrophleum guineense*.

4. АЛКАЛОИДЫ *ERYTHROPHLEUM COUMINGO* BAILL.

Из этого растения Дальма и Шлиттлер [8] выделили три алкалоида: коумингин, коумингидин и третий алкалоид, названный основанием А, который оказался идентичным с кассаином, выделенным из *Erythrophleum guineense*. Don.

Физические и химические свойства [9]

Коумингин $C_{29}H_{47}O_6N$ — темп. пл. 142°, $[\alpha]_D = -70^\circ$ (C_2H_5OH). Образует хлоргидрат, темп. пл. 195°, и оксим, темп. пл. 165°. При омылении алкалоида кислотами получают диметиламиноэтанол и коуминговую кислоту $C_{25}H_{38}O_6$, темп. пл. 200°. Коумингин и коуминговая кислота при омылении со щелочью распадаются на кассаиновую кислоту состава $C_{20}H_{30}O_4$ и кислоту $C_5H_{10}O_3$, идентичную с β -оксиизовалериановой кислотой. Гидролиз коумингина можно изобразить следующей схемой:



Коумингидин $C_{28}H_{45}O_6N$ или $C_{27}H_{43}O_6N$ — темп. пл. 160—161° — вторичное основание, дает нитрозосоединение, темп. пл. 174—174,5°, ацетильное производное и хлоргидрат, темп. пл. 217—219°. При омылении коумингидина 0,5 н. H_2SO_4 образуется монометиламиноэтанол. Омыление этого алкалоида кислотой или щелочью протекает менее гладко, чем с другими алкалоидами этой группы. Одним из продуктов омыления щелочью или щавелевой кислотой является кассаиновая кислота $C_{20}H_{30}O_4$.

Основание А (кассамин) $C_{25}H_{39}O_5N$ — выделено фракционной хроматографией из алкалоидов, оставшихся после выделения вторичных оснований HNO_2 ; темп. пл. 149—151°, $[\alpha]_D = -47^\circ$ (C_2H_5OH).

Л и т е р а т у р а

1. Gallois, Hardy. Bull. Soc. Chim., 26, 39 (1876).
2. Harnak. Arch. Pharm., 234, 564 (1896) (C., 1897, I, 304).
3. G. Dalm. Ann. chim. Appl., 25, 569 (1935) (C., 1936, I, 1878).
4. Dalm. Helv. Chim. Acta, 22, 1497 (1939).
5. Engel, Tandeur. Helv. Chim. Acta, 32, 2364 (1949).
6. Engel, Tandeur, Ruzicka. Rec. trav. chim., 396 (1950).
7. K. Chen и др. J. Am. Pharm. Ass., 25, 579 (1936). Blount и др. J. Ch. Soc., 286 (1940).
8. F. Schlittler. Helv. Chim. Acta, 24, 319 (1941).
9. Ruzicka, G. Dalm, Scotte. Helv. Chim. Acta, 22, 1516 (1939); 24, 63, 179E (1941).

5. АЛКАЛОИДЫ *ORMOSIA DASYCARPA* JACKS.

Из плодов этого южноамериканского растения (Венецуэла) Гесс и Мерк [1] в 1919 г. выделили два кристаллических изомерных алкалоида — ормозин и ормозинин (кроме того, растение содержит еще

значительное количество аморфных оснований. О р м о з и н (выход 0,15%) имеет совершенно своеобразный состав $C_{20}H_{33}N_3$. Из влажного эфира кристаллизуется в иглах, содержащих 3—4 молекулы воды, темп. пл. 85—89°. Нерастворим в воде, легко растворим в спирте и хлороформе. Имеет ненасыщенный характер. О р м о з и н и н $C_{20}H_{33}N_3$ (выход 0,023%), кристаллизуется в призмах, темп. пл. 203—205°. Почти нерастворим в воде и спирте, трудно — в эфире, легко — в хлороформе.

Л и т е р а т у р а

1. K. H e s s, M e r c k. Ber., 52, 1976 (1919).

6. АЛКАЛОИД *GASTROLOBIUM CALYCINUM* BENTH.

Из этого растения выделен аморфный алкалоид ц и г н и н, дающий кристаллический хлоргидрат состава $C_{19}H_{22}O_3N_2 \cdot HCl$.

7. АЛКАЛОИД *OXYLOBIUM PARVIFLORUM* BENTH.

Это растение содержит аморфный алкалоид л о б и н $C_{23}H_{32}O_4N_3$ (Мэнн и Аинс, 1907).

8. АЛКАЛОИД *ARACHYS HYPOGAEA* L.

Из плодов этого растения (земляные орехи) был получен [1] сиропообразный зеленовато-желтый алкалоид а р а х и н $C_5H_{14}ON_2$. Дает кристаллический хлороплатинат, темп. пл. 216. Вместе с ним в растении содержатся бетаин и холин.

Л и т е р а т у р а

1. W. M o o s e r. Landw. Versuchsstat., 60, 321 (1904).

9. АЛКАЛОИДЫ ВИДОВ *SOPHORA*

Кроме цитизина и матрина, найденных в некоторых видах *Sophora*, среди растений этого рода за последние годы стало известно несколько новых алкалоидоносных представителей.

Строение новых, выделенных из них алкалоидов еще не установлено.

Физические и химические свойства

С о ф о р и д и н $C_{15}H_{26}ON_2$ — был выделен А. П. Ореховым [1] в 1933 г. из травы и семян *Sophora alopecuroides* L. (сорняк, очень распространенный в Средней Азии).

Софоридин кристаллизуется из петролейного эфира в крупных призмах, темп. пл. 109—110°, $[\alpha]_D = -63,5\%$ (H_2O). Дает несколько кристаллических солей. Легко растворим в воде и обычных растворителях. Довольно сильное третичное, однокислотное основание. Дает кристаллический моноподметилат. Второй атом азота и атом кислорода находятся в инертной форме. При электролитическом восстановлении дает вещество $C_{15}H_{26}N_2$, $[\alpha]_D = -37,1^\circ$ (отличное от спартеина).

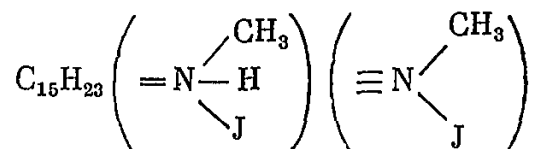
С о ф о р а м и н $C_{15}H_{20}ON_2$ — был выделен А. П. Ореховым в 1933 г. из травы и семян *Sophora alopecuroides* L. Кристаллизуется из петролейного эфира в тонких, длинных иглах, темп. пл. 164—165°, $[\alpha]_D = -90,85^\circ$. Легко растворим в спирте и хлороформе, трудно растворим в воде и петро-

лейном эфире. Дает ряд хорошо кристаллизующихся солей. Однокислотное основание, сильно ненасыщенного характера. Второй атом азота и атом кислорода не способны к реакциям.

Софокарпин $C_{15}H_{24}ON_2$ — был выделен А. П. Ореховым и Н. А. Проскуриной [2] в 1934 г. из семян *Sophora pachycarpa* С. А. М., *Sophora alopecuroides* L. и *Ammothamnus Lehmanni* Bge. Кристаллизуется с одной молекулой воды в бесцветных иглах, темп. пл. $81-82^\circ$, тогда как безводное основание имеет темп. пл. $54-55^\circ$, $[\alpha]_D = -29,4^\circ$ (в водном растворе). Трудно растворим в воде и петролейном эфире, легко — в эфире и хлороформе. Однокислотное основание, дающее ряд кристаллических солей и моноиодметилат. Второй атом азота и кислород находятся в неактивной форме. При электролитическом восстановлении дает вещество $C_{15}H_{26}N_2$, $[\alpha]_D = -26,2^\circ$, отличное от спартеина.

Гомотермопсин $C_{17}H_{24}ON_2$ — был выделен А. П. Ореховым, С. С. Норкиной и Е. Л. Гуревич [3] в 1934 г. из травы *Thermopsis lanceolata* R. Br. (синон. *Sophora lupinoides* Pall.) Кристаллизуется из абсолютного спирта в тонких иглах, темп. пл. $224-225^\circ$, $[\alpha]_D = +86,9^\circ$. Растворимость его меньше, чем растворимость термопсина.

Алоперин $C_{15}H_{24}N_2$ — был выделен А. П. Ореховым, Н. Ф. Проскуриной и Р. А. Коноваловой [4] в 1935 г. из травы и семян *Sophora alopecuroides* L. Кристаллизуется из петролейного эфира в крупных призмах, темп. пл. $70-71^\circ$, $[\alpha]_D = +81,6^\circ$. Легко растворим в обычных органических растворителях. Довольно сильное двухкислотное основание. Дает ряд хорошо кристаллизующихся солей. При бензоилировании дает монобензоильное производное (темп. пл. $161-162^\circ$). Один атом азота имеет вторичный, а другой атом третичный характер. При метилировании получается иодметилат-N-метилалопериниодгидрата



Ромбифолин $C_{15}H_{20}O_2N_2$ — выделен из *Thermopsis rhombifolia* (Watt) Richards. Алкалоид аморфный. Дает кристаллические соли [5].

Софохризин $C_{13(15)}H_{21(19)}O_3N_3$. Из *S. chrysophylla* наряду с анагирином и цитизином Бригс [6,7] в 1937 г. выделил софохризин — аморфное основание, темп. пл. $284-287^\circ$, $[\alpha]_D = -113,2^\circ$ (C_2H_5OH). Дает кристаллические соли.

Л и т е р а т у р а

1. А. П. Орехов. Бер., 66, 948 (1933).
2. А. П. Орехов, Н. Ф. Проскурина. Бер., 67, 77 (1934).
3. А. П. Орехов, С. С. Норкина, Е. Л. Гуревич. Бер., 66, 625 (1933); 67, 1394 (1934); 68, 820 (1935).
4. А. П. Орехов, Н. Ф. Проскурина, Р. А. Коновалова. Бер., 68, 431 (1936).
5. R. Manske. Canad. J. Res., B 20, 265 (1942); B 21, 144 (1943).
6. L. Briggs, Rickets. J. Chem. Soc., 1795 (1937).
7. L. Briggs, Taylor. J. Chem. Soc., 1206 (1938).

10. АЛКАЛОИД АММОТАМНУСА ЛЕМАНА — АММОТНАМНУС LEHMANNI BGE.

Из этого среднеазиатского растения Г. В. Лазурьевский и А. С. Садыков [1] выделили два ранее описанных алкалоида: пахикарпин и софокарпин и один новый алкалоид аммотамнин.

Аммотамнин $C_{15}H_{24}O_3N_2$, темп. пл. $199-201^\circ$. Алкалоид оптически неактивен, содержит одну гидроксильную и одну метилимидную группы. Таким образом, формула аммотамнина может быть частично развернута в $C_{14}H_{20}(OH)(NCH_3)$.

Л и т е р а т у р а

1. Г. В. Лазурьевский, А. С. Садыков. Журн. общ. химии, 13, 314 (1943).

11. АЛКАЛОИДЫ ВИДОВ ЛУПИНА — *LUPINUS* [1]

Кроме уже описанных нами лупиновых алкалоидов — лупинина, лупанина и спартеина, был открыт еще ряд других оснований.

Монолупин $C_{16}H_{22}ON_2$ — был выделен из *Lupinus caudatus* Kiel, аморфное основание, темп. кип. $257-258^\circ$ (4 мм), $[\alpha]_D = -40,8^\circ$.

Дилупин $C_{16}H_{26}O_2N_2$ — был выделен из *Lupinus barbiger* S. Wats. Густое масло, $[\alpha]_D = +65,59^\circ$ (H_2O). Дает кристаллический бромгидрат, темп. пл. $233-234^\circ$, и иодметилат, темп. пл. 253° .

Тетралупин $C_{10}H_{19}ON$ — был выделен Коучем [1] в 1934 г. из американского вида *Lupinus Palmeri* Wats. Кристаллизуется из смеси петролейного эфира и хлороформа в иглах, темп. пл. $81-83^\circ$, $[\alpha]_D = +4,63^\circ$. Растворим в воде и обычных органических растворителях; несколько труднее — в петролейном эфире.

Пенталупин $C_{16}H_{30}ON_2$ — был выделен Коучем [1] в 1934 г. из американского вида *Lupinus Palmeri* Wats. Густое желтое масло, темп. кип. $175-182^\circ$ (2 мм), $n_D = 1,5155$, $[\alpha]_D = -3,19^\circ$ (C_2H_5OH). Не дает кристаллических солей.

Окталупин $C_{15}H_{22}O_2N_2$ — был выделен из *Lupinus sericeus*, темп. пл. $167,5-169,5^\circ$, $[\alpha]_D = +52-53^\circ$ (C_2H_5OH). Дает кристаллические соли и иодметилат. Электролитически восстанавливается до *d*-лупанина и *l*-спартеина.

Л и т е р а т у р а

1. J. Couche. J. Am. Chem. Soc., 46, 2507 (1924); 47, 2584 (1925); 56, 155 (1934); 58, 686 (1936).

12. АЛКАЛОИД *MUCUNA PRURIENS* D. C.

Из семян этого растения выделено два алкалоида: мукунин в виде хлоргидрата, темп. пл. 65° , и мукунидин — алкалоид; более основного характера. Хлоргидрат его, темп. пл. 75° [1].

Л и т е р а т у р а

1. Mehta, Majumdar. Indian. J. Pharm., 6, 92 (1944).

13. АЛКАЛОИДЫ *CALYCOTOME SPINOSA* (LINK.)

Из семян этого растения выделено два алкалоида: каликотомин и каликотамин [1].

Физические и химические свойства

Каликотомин $C_{12}H_{17}O_3N$ — плавится при $139-141^\circ$, $[\alpha]_D = +21^\circ$ (H_2O). Дает кристаллические соли, например: хлоргидрат, темп. пл. 193° , перхлорат, темп. пл. $176-177^\circ$; пикрат вначале плавится при $99-100^\circ$, затем после застывания при $163-166^\circ$. Дает с CH_3J иодгидрат *N*-метилкаликотомина. Содержит гидроксильную, две метоксильные и NH группы.

К а л и к о т а м и н $C_{11}H_{15(17)}O_3N$ — дает хлоргидрат, темп. пл. 206° , $[\alpha]_D = +20^\circ$ (H_2O). Содержит две метоксильные и одну спиртовую гидроксильную группы.

Л и т е р а т у р а

1. W h i t e. N. Z. J. Sci. Tech., 25 B, 152 (1944).

14. АЛКАЛОИДЫ ЛОЖНОДРОКА МОНТЕЛИСТНОГО — *CYTISUS MONSPESSULANUS* (L.)

Этот вид содержит 0,9% суммы алкалоидов, главным образом м е т и л-ц и т и з и н, ц и т и з и н и новый алкалоид м о н с п е с с у л а н и н.

Физические и химические свойства

М о н с п е с с у л а н и н $C_{15}H_{22}ON_2$ — плавится при 101° , $[\alpha]_D = -117^\circ$ (C_2H_5OH). Дает хлоргидрат, темп. пл. 244° , перхлорат, темп. пл. 215° , и иодметилат, темп. пл. 247° . Не дает реакции на карбонильную группу, не ацетируется. Один атом азота, вероятно неосновной, находится в виде лактамной группировки $>NCO$.

При каталитическом гидрировании в присутствии PtO_2 дает дигидрооснование $C_{15}H_{24}ON_2$, темп. пл. 99° [1].

Л и т е р а т у р а

1. W h i t e. N. Z. J. Sci. Tech., B 27, 339 (1946).

15. АЛКАЛОИДЫ *SAROTHAMNUS SCOPARIUS* (L.) WIMM. (СИНОН. *GENISTA SCOPARIA*, *CYTISUS SCOPARIUS*)

Кроме описанного уже спартеина $C_{15}H_{26}N_2$, из маточников после выделения последнего Валёр [1] получил еще два алкалоида, а именно: с а р о т а м н и н и г е н и с т е и н.

Саротамнин $C_{15}H_{24}N_2$ — дает ряд кристаллических соединений с растворителями, например $C_{15}H_{24}N_2 \cdot \frac{1}{2}CHCl_3$; темп. пл. 127° , $[\alpha]_D = -38,7^\circ$, и $C_{15}H_{24}N_2 \cdot \frac{1}{2}C_2H_5OH$, темп. пл. 99° , $[\alpha]_D = -25,6^\circ$ и др. Само основание представляет собой густое масло; дает кристаллические соли и имеет сильно ненасыщенный характер.

Генистеин $C_{16}H_{28}N_2$ — кристаллическое вещество, темп. пл. $60,5^\circ$, темп. кип. 140° (5 мм). Дает с водой кристаллический гидрат $C_{16}H_{28}N_2 \cdot H_2O$, темп. пл. 117° , $[\alpha]_D = -52,3^\circ$. Насыщенное, двухкислотное основание, не содержит метильной группы при азоте.

Л и т е р а т у р а

1. V a l i e r. Bull. Soc. Pharm., 40, 520 (1933) (С., 1934, I, 570).

16. АЛКАЛОИД *RETAMA SPHAEROCARPA* BRISS. (СИНОН. *GENISTA SPHAEROCARPA*)

Р е т а м и н $C_{15}H_{26}ON_2$ был выделен Баттапдье и Малоссом [1] в 1897 г. из зеленых ветвей и коры. Кристаллизуется из петролейного эфира в иглах, а из спирта в листочках, темп. пл. 162° , $[\alpha]_D = +43,5^\circ$. Легко растворим в воде, эфире и хлороформе, несколько труднее — в спирте. Сильное двухкислотное основание; имеет сильно ненасыщенный характер. Дает хорошо кристаллизующиеся соли. Ретамин рассматривают как оксипроизводное изомера — спартеина [2].

Л и т е р а т у р а

1. Battandier, Malosse. C. r., 125, 360, 450 (1897).
2. Ribas, Sanchez, Primo. Anales fis. J., quim. Madrid, 42, 516 (1946); C. A., 4894 (1947).

17. АЛКАЛОИДЫ ВИДОВ *BAPTISIA*

Из *Baptisia perfoliata* R. Br. выделено [1] шесть алкалоидов: *d*-спартеин, цитизин, *N*-метилцитизин, анагирин, основание P_2 и основание-баптифилин (алкалоид P_3) состава $C_{15}H_{20}O_2N_2$, темп. пл. 210° , $[\alpha]_D = -147,7^\circ$. Из другого вида — *B. minor* Lehm., кроме указанных выше алкалоидов, найдено основание P_4 , темп. пл. перхлората 286° .

Л и т е р а т у р а

1. L. Marion и сотр. J. Am. Chem. Soc., 70, 3253; 3472 (1948).

18. АЛКАЛОИДЫ ВИДОВ *VIRGILIA CAPENSIS* LAM.

Из этого растения выделено два алкалоида: виргилин и виргилидин [1].

Виргилин $C_{16}H_{26}O_2N_2$ — плавится при 248° , $[\alpha]_D = -46^\circ$ (C_2H_5OH). Образует хлоргидрат, темп. пл. 262° , пикрат, темп. пл. $188-189^\circ$. Содержит третичный атом азота, дает иодметилат, темп. пл. 176° . Один атом кислорода находится в виде карбонильной, другой — в виде гидроксильной группы. Содержит *S*-метильную группу.

Виргилидин $C_{10}H_{19}ON$ — изомер лупинина, темп. кип. 90° (0,01 мм), $[\alpha]_D = +12^\circ$ (C_2H_5OH). Дает пикрат, темп. пл. 203° , и иодметилат, темп. пл. $256-259^\circ$.

Л и т е р а т у р а

1. L. Marion. J. Am. Chem. Soc., 70, 691 (1948).

XVII. СЕМЕЙСТВО МОНИМИЕВЫЕ — *MONIMIACEAE*1. АЛКАЛОИД *ATHEROSPERMA MOSCHATUM* LABILL.

Из коры этого растения Цейер в 1861 г. выделил алкалоид атероспермин, имеющий состав $C_{30}H_{40}O_5N_2$.

2. АЛКАЛОИД *DOUYPHORA SASSAFRAS* ENDL.

Из коры этого растения Петри в 1912 г. выделил алкалоид дорифорин, $C_{18}H_{21}O_4N$, темп. пл. 116° .

XVIII. СЕМЕЙСТВО СИМАРУБОВЫЕ — *SIMARUBACEAE*1. АЛКАЛОИД *PICRASMA CRENATA*

Из этого вида выделен неохарактеризованный алкалоид сигмин [1].

Л и т е р а т у р а

1. Pereira. C. A., 33, 3877 (1939).

2. АЛКАЛОИД *BRUCEA JAVANICA*

Этот вид содержит алкалоид *я т а н и н* — источник китайского анти-дизентерийного препарата [1].

Л и т е р а т у р а

1. Liu, Chang, Chuan. Chin. med. J., 60, 229 (1941).

XIX. СЕМЕЙСТВО *MELIACEAE*АЛКАЛОИДЫ *MELIA AZADIRACHTA* L.

Из коры этого растения выделен алкалоид *м а р г о з и н*, из плодов — *а з а р и д и н*, из листьев — *п а р а и з и н* [1,2].

Эти алкалоиды мало изучены.

Л и т е р а т у р а

1. Carratala. Rev. Assoc. med. Arg., 53, 338 (1939).
2. Volkonsky. Arch. Inst. Pasteur. Algerie, 427 (1937).

XX. СЕМЕЙСТВО МАЛЬПИГИЕВЫЕ — *MALPIGHIACEAE*1. АЛКАЛОИД *LORHANTOERA LACTESCENS*

Из этого растения выделен кристаллический алкалоид *л о ф а н т е р и н* [1], темп. пл. 175—177° (сухой), $[\alpha]_D = -92,7^\circ$ (C_2H_5OH). Дает хлоргидрат, темп. пл. 188—189°, сульфат, темп. пл. 194—195°, и пикрат, который разлагается $> 280^\circ$.

Л и т е р а т у р а

1. Ribeiro, Machado. Anais Ass. Quim. Brasil., 5, 39 (1946); Brit. Abstr. 266 (1947).

XXI. СЕМЕЙСТВО РУТОВЫЕ — *RUTACEAE*1. АЛКАЛОИДЫ *XANTHOXYLUM OCHROXYLUM*, D. C.

Из коры этого южноамериканского растения Лепренс [1] в 1912 г. выделил два алкалоида, похожих по своим общим свойствам на берберин и названных α - и β -*к с а н т е р и н*ом.

α -*К с а н т е р и н* $C_{24}H_{23}O_6N$ — кристаллизуется в бесцветных иглах, темп. пл. 186—187°, и дает желтые соли.

β -*К с а н т е р и н*. Состав не установлен. Отличается тем, что его хлоргидрат легче растворим в воде, чем хлоргидрат α -алкалоида.

Л и т е р а т у р а

1. M. Leprieux. Bull. Sci. Pharm., 18, 337 (1912).

2. АЛКАЛОИДЫ *XANTHOXYLUM BUDRUGA* WALL.

Из коры этого растения выделено два алкалоида [1]: б у д р у г а и н, обугливается при 180° , но не плавится, и б у д р у г а и н и н, темп. пл. 155° . Состав не установлен.

Л и т е р а т у р а

1. K h a s t a g i r. C. A., 42, 326 (1948).

3. АЛКАЛОИДЫ ВИДОВ *LUNASIA*

Из различных видов этого растения — *Lunasia costulata* Miq., *Lunasia amara* Blanco и др. — встречающегося на островах Тихого океана и служащего жителям Филиппинских островов для приготовления стрелного яда, получены Боорсма в 1899 г. и Виртом [1] в 1931 г. следующие алкалоиды.

Л у н а з и н $C_{16}H_{21}O_5N$ — темп. пл. $188-189^{\circ}$ (с разлож.), $[\alpha]_D = -38^{\circ}$; содержит одну метоксильную и одну N-метильную группы.

Л у н а к р и н $C_{16}H_{19}O_3N$ — иглы, темп. пл. $115-116^{\circ}$.

Л у н а к р и д и н $C_{17}H_{23}O_4N$ — иглы, темп. пл. $79-83,5^{\circ}$. Растворы показывают синюю флуоресценцию при искусственном свете.

Л у н а м а р и д и н $C_{16}H_{15}O_2N$ — темп. пл. $209-210^{\circ}$ [2].

Л и т е р а т у р а

1. W i r t h. Pharm. Weekbl., 68, 1011 (1931) (C., 1932, I, 85).
2. S t e l d t, Chen. J. Am. Pharm. Assoc., 32, 107 (1943).

4. АЛКАЛОИД *FLINDERSIA AUSTRALIS* R. BR.

Из древесины этого растения Маттес и Шрейбер в 1914 г. выделили кристаллический алкалоид ф л и н д е р с и н, имеющий состав $C_{23}H_{26}O_7N_2$; темп. пл. 182° .

Л и т е р а т у р а

1. M a t h e s, S c h r e i b e r. Ber., 24, 385 (1914).

5. АЛКАЛОИДЫ *TODDALIA ACULEATA* PERS.

Кора корней этого выющегося растения, встречающегося в Индии, содержит два алкалоида; то д д а л и н и то д д а л и н и н, выделенные Деем и Пиллаи в 1933 г. [1].

Физические и химические свойства

Т о д д а л и н $C_{20}H_{21}O_4N$ — нерастворим в горячей воде; легко осаждается аммиаком из растворов его солей. Содержание его в коре около 0,10—0,12%. Кристаллизуется из хлороформа в бесцветных иглах, темп. пл. $269-270^{\circ}$. Очень трудно растворим в обычных растворителях. Соли имеют сходство с солями берберина. Хлоргидрат его имеет темп. пл. $205-206^{\circ}$. Содержит две метоксильные и одну N-метильную группу.

Т о д д а л и н и н $C_{19}H_{15}O_4N + \frac{1}{2}H_2O$ — из абсолютного спирта, белый аморфный порошок, темп. пл. $180-200^{\circ}$. Очень трудно растворим в обычных растворителях. Дает ряд кристаллических солей, например, хлоргидрат $C_{19}H_{15}O_4N \cdot HCl + 2H_2O$. Светложелтые иглы, темп. пл. $283-$

285°. Нерастворим в воде и спирте. Очень сильное основание. Легко изомеризуется в вещество, лишенное основных свойств. Содержит одну метоксильную и одну N-метильную группы.

Л и т е р а т у р а

1. Dey, Pillay. Arch. Pharm., 271, 477 (1933) (С., 1934, I, 404); Ind. J. med. Res., 22, 765 (1935) (С., 1936, I, 2115).

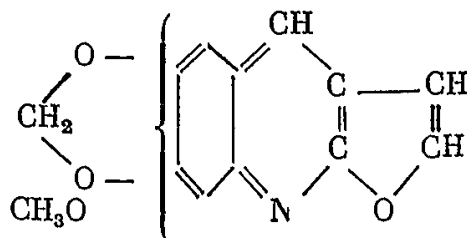
6. АЛКАЛОИДЫ *ORIXA JAPONICA* THUNB.

Это кустарниковое растение встречается в диком виде в Японии и носит местное название «кокусаги». Из коры корней этого кустарника Тerasака [1] в 1932—1933 гг. выделил ряд кристаллических алкалоидов.

О р и к с и н $C_{18}H_{21}O_6N$. Из спирта кристаллизуется в микроскопических призмах, темп. пл. 152,5°, $[\alpha]_D = +83,29^\circ$. Трудно растворим в воде и петролейном эфире; легко растворим в органических растворителях. Слабое третичное основание; не дает иодметилата; соли получаются с трудом. Содержит две метоксильные группы, одну метилендиокси группу. N-Метильная, карбонильная, гидроксильная, карбоксильная и лактонная группы не могли быть обнаружены. При действии HCl в абсолютном эфире или $CHCl_3$ переходит в изомер—изоориксин, темп. пл. 195°, $[\alpha]_D = +27,44^\circ$. При нагревании с 10%-ной HCl на 150—160° распадается на два вещества: ориксидин $C_{15}H_{13}O_4N (+1\frac{1}{2}H_2O)$, темп. пл. 195°, кристаллизуется из спирта, содержит метилендиокси группу, но не содержит больше метоксильной группы, и фенольное основание $C_{15}H_{15}O_5N + 1\frac{1}{2}H_2O$, кристаллизуется из спирта, темп. пл. 113° (безводного, темп. пл. 210°).

К о к у с а г и н $C_{13}H_9O_4N$ —кристаллизуется из спирта в иглах, темп. пл. 201°. Оптически неактивен. Нерастворим в воде и петролейном эфире, трудно — в спирте, ацетоне, эфире, уксусноэтиловом эфире, легко растворим в хлороформе. Нерастворим в щелочах.

Слабое третичное основание. Содержит одну метоксильную и одну метилендиокси группы. Перманганатом окисляется в альдегид, темп. пл. 231°, а затем в кислоту, темп. пл. выше 315°. С иодистым метилом при обыкновенном давлении не реагирует. При нагревании с CH_3J до 100° под давлением получается изомер — изококусагин, кристаллизуется из спирта в призмах, темп. пл. 247°. Все эти свойства делают кокусагин весьма похожим на другие алкалоиды семейства *Rutaceae*, а именно: на диктамин и скиммианин. Автор дает ему следующую, предварительную формулу:



К о к у с а г и н и н $C_{14}H_{13}O_4N$ (или $C_{14}H_{15}O_4N$)—кристаллизуется из спирта в призмах, темп. пл. 171°; нерастворим в воде и петролейном эфире. Содержит три метоксильные группы; атом азота и четвертый атом кислорода имеют индифферентный характер.

К о к у с а г и н о л и н $C_{17}H_{13}O_5N (+1\frac{1}{2}H_2O)$. Из спирта кристаллизуется в бесцветных призмах, темп. пл. 283°. Нерастворим в воде и петролейном эфире, трудно растворим в спирте. Растворяется в щелочах.

Содержит одну гидроксильную и две метоксильные группы. Слабое третичное основание.

Л и т е р а т у р а

1. T e r a s a k a. J. Pharm. Soc. Japan, 51, 99 (1931) (С. 1932, I, 243); 53, 219 (1933); (С., 1934, I, 405).

7. АЛКАЛОИДЫ *CASIMIROA EDULIS* LA LLAVE

Casimiroa edulis La Llave — очень распространенное в Мексике растение, дающее съедобные плоды. Биккерн [1] в 1903 г. нашел в мякоти плодов 0,9%, в семенах 0,63% алкалоидов. Алкалоиды имеются также в коре и листьях. Он описал глюкоалкалоид казимирин (темп. пл. около 160°). При повторении исследования Пауэр и Кэллан [2] в 1911 г. не могли выделить вещества, описанного Биккерном. Вместо него они получили два алкалоида, названные казимирином и казимироедином.

К а з и м и р о и н $C_{24}H_{20}O_8N_2$ — бесцветные иглы, темп. пл. 196°. Оптически неактивен. При нагревании со щелочью происходит отщепление CO_2 и присоединение H_2O с образованием казимироитина $C_{23}H_{22}O_7N_2$.

К а з и м и р о э д и н $C_{17}H_{24}O_5N_2$ — иглы, темп. пл. 222°, $[\alpha]_D = -36^\circ$. Не содержит метоксильных групп.

Л и т е р а т у р а

1. W. B i c k e r n. Arch. Pharm., 241, 166 (1903).
2. Fr. B. P o w e r. J. Chem. Soc., 99, 1993 (1911).

8. АЛКАЛОИД *CHLOROXYLON SWIETENIA* D. C.

Из древесины этого растения, произрастающего в Ост-Индии, был выделен алкалоид хлороксилонин $C_{22}H_{23}O_7N$. Моноклинические кристаллы, темп. пл. 182—183°; $[\alpha]_D = -9^\circ$.

Слабое, однокислотное основание, имеющее нейтральную реакцию. Содержит четыре метоксильные группы и не дает ацетильного производного. Хлороксилонин был идентифицирован со скиммианином [1].

Л и т е р а т у р а

1. M u k e r j e e, B o s e. J. Ind. Chem. Soc., 23, I (1946).

9. АЛКАЛОИДЫ *XANTHOXYLUM SENEGALENSE*

Из коры корней этого африканского растения (синон. *Fagara xanthoxyloides* Lam.) Джакоза [1] в 1889 г. выделил алкалоид артарин (от местного названия «artar»), имеющий состав $C_{21}H_{23}O_4N$ (или $C_{20}H_{17}O_4N$). По данным Томса и Тимена [2], кора содержит три алкалоида.

Физические и химические свойства

Артарин — аморфный красноватый порошок; около 210° темнеет и при 240° плавится с разложением. Нерастворим в воде, довольно легко — в спирте; раствор имеет щелочную реакцию. Дает ряд кристаллических солей, например, хлоргидрат, темп. пл. 194°, трудно растворимый в воде, и нитрат, темп. пл. 212°.

Л и т е р а т у р а

1. G i a c o s a, M o n a r i. Gass. chim. ital., 17, 362 (1887); 19, 303 (1889).
2. T o m s, T i m e n. Ber., 44, 3717 (1911).

10. АЛКАЛОИДЫ ЦЕЛЬНОЛИСТНИКА ИСКЛОТОГО — *HAPLORHYLLUM PERFORATUM* (M. B.) KAR. ET KIR.

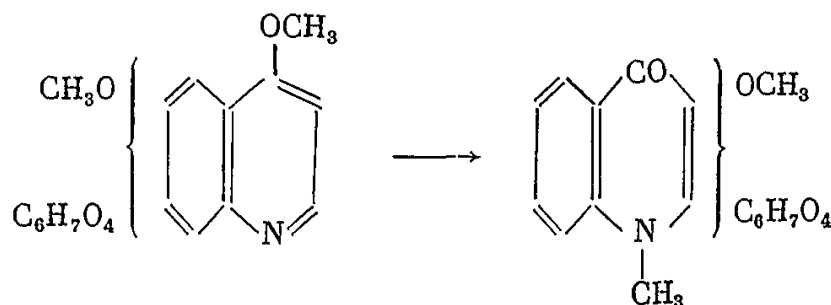
Из листьев и мелких стеблей этого растения, произрастающего в окрестностях селений Варганзы и Макрида, Китабского района Кашкадарьинской области, С. Ю. Юнусов и Г. П. Сидякин [1] в 1950 г. выделили хаплоперин, хаплофин и алкалоид, оказавшийся идентичным со скиммианином. Хаплофин был также выделен из *H. pedicellatum* Bge.

Физические и химические свойства

Хаплоперин $C_{17}H_{19}O_6N$ — кристаллизуется из спирта и хлороформа (1 : 15) в виде микроскопических иголок, темп. пл. $155-156^\circ$. Хорошо растворим в хлороформе, труднее — в бензоле, эфире, трудно в воде и петролейном эфире. Дает кристаллический хлоргидрат.

Хаплоперин — слабое, ненасыщенное, оптически неактивное основание, соли его в водных растворах легко гидролизуются. Содержит две метоксильные группы. При кипячении с иодистым метилом хаплоперин не изменяется, но при нагревании в запаянной трубке на водяной бане он переходит в изомерное соединение — изохаплоперин, темп. пл. $158-159^\circ$, содержащее только одну метоксильную группу.

Такое превращение характерно для γ -метоксихинолинов, которые при этом переходят в N-метил- γ -хинолон. Можно предположить, что хаплоперин — производное хинолина с метоксильной группой в γ -положении



При каталитическом гидрировании хаплоперин присоединяет шесть атомов водорода и образует гексагидрохаплоперин $C_{17}H_{25}O_6N$.

Хаплофин $C_{13}H_{11}O_3N$ — кристаллизуется из разбавленного спирта, темп. пл. $140-141^\circ$. По составу и температуре плавления хаплофин напоминает γ -фагарин.

Л и т е р а т у р а

1. С. Ю. Юнусов, Г. П. Сидякин. Докл. АН Узбекской ССР, 15, (1950); Журн. общ. химии, 22, 1055 (1952).

XXII. СЕМЕЙСТВО МОЛОЧАЕВЫЕ — EUPHORBIACEAE

1. АЛКАЛОИД *JATHORHA GOSSIPIFOLIA* L.

Это южноамериканское растение применяется жителями Колумбии в качестве лечебного средства. Виллальба [1] в 1927 г. выделил из него алкалоид ятрофин $C_{14}H_{20}O_6N$. Желтый порошок, растворимый в воде и в спирте.

Л и т е р а т у р а

1. Barriga Villalba. J. Chem. Soc. Ind., 46, 396 (1927) (C., 1927, II, 2605).

XXIII. СЕМЕЙСТВО САМШИТОВЫЕ — *BUXACEAE*1. АЛКАЛОИДЫ САМШИТА — *BUXUS SEMPERVIRENS* L.

Из листьев буксусового дерева Шлитлер и сотрудники [1,2] в 1949 г. выделили смесь алкалоидов. Последняя разделялась на сильные и слабые основания по разной растворимости их оксалатов в спирте.

Из трудно растворимых в спирте оксалатов выделено четыре кристаллических алкалоида: А, В, С, D; из легко растворимых в спирте оксалатов выделены основание L и кристаллическая смесь алкалоидов.

Из слабых оснований удалось выделить два кристаллических алкалоида М и N. Таким образом, всего выделено семь алкалоидов: А, В, С, D, L, М и N.

Физические свойства

Алкалоид А, $C_{25}H_{42}ON_2$ — бесцветные, красивые иглы, темп. пл. 247° , $[\alpha]_D = -123^\circ$ ($CHCl_3$).

Алкалоид В, $C_{24}H_{42}ON_2$ — темп. пл. $205-207^\circ$.

Алкалоид С, $C_{24}H_{42}ON_2$ — пластинки, темп. пл. $212-214^\circ$, $[\alpha]_D = +60^\circ$.

Алкалоид D, $C_{29}H_{50}ON_2$ — темп. пл. $182-183^\circ$.

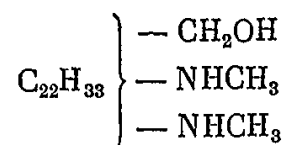
Алкалоид L, $C_{27}H_{48}N_2$ — блестящие листочки, темп. пл. $198-203^\circ$, $[\alpha]_D = +76^\circ$ ($CHCl_3$).

Алкалоид М, $C_{27}H_{46}ON_2$ — кристаллизуется из ацетона в виде блестящих чешуек, темп. пл. $203-205^\circ$, $[\alpha]_D = -80^\circ$ ($CHCl_3$).

Алкалоид N, $C_{22}H_{35}O_2N$ — шестиугольные, бесцветные кристаллы, темп. пл. $178-179^\circ$, $[\alpha]_D = +150^\circ$ ($CHCl_3$). Содержит три активных атома водорода. Азот связан с водородом и метильной группой.

Химические свойства и строение алкалоидов А и L;

Алкалоид А — двухкислотное основание. Дает соли, растворимые в метиловом спирте, кроме нейтрального оксалата. Оксалат плавится при $282-285^\circ$, перхлорат, темп. пл. $238-240^\circ$, гидрат, темп. пл. $276-278^\circ$. При каталитическом гидрировании с Pt в ледяной уксусной кислоте алкалоид дает с количественным выходом дигидрооснование $C_{25}H_{44}ON_2$, темп. пл. 217° . Оба атома азота вторичные и связаны с водородом и метильной группой. С азотистой кислотой дает нитрозамин. При ацетилировании с уксусным ангидридом в пиридине получается триацетильное производное $C_{25}H_{39}ON(COCH_3)_3$, темп. пл. 249° , при гидрировании которого обнаруживается двойная связь. Легкая способность ацетилирования может указывать на присутствие третичной спиртовой группы. При окислении по Оппенгауэру с циклогексаном или бензофенолом алкалоид остается без изменения. При гофманском распаде после второй стадии образуется ненасыщенный безазотистый спирт состава $C_{23}H_{36}O$. При дегидрировании Se при $340-350^\circ$ получается углеводород состава $C_{19}H_{24}$ в виде масла. На основании аналитических данных формула насыщенного дигидрооснования может быть частично представлена таким образом:



Алкалоид L — содержит две N-метильные группы и один активный атом водорода. Анализ по способу Куна—Рота указывает на наличие

С-метильной группы; один атом азота связан алифатически, другой находится в гетероциклическом ядре. Оба атома азота основные, дают дихлоргидрат. При ацетилировании образуется моноацетильное производное. Один атом азота должен быть вторичным, другой — третичным. При каталитическом гидрировании в ледяной уксусной кислоте происходит присоединение двух атомов водорода. Анализы гидрированного вещества соответствуют составу $C_{27}H_{48}N_2$ или $C_{27}H_{50}N_2$. При дегидрировании с Se образуется маслянистый углеводород $C_{19}H_{26}$, с легко восстанавливаемой двойной связью.

Л и т е р а т у р а

1. E. Schlittler, Heisleur. Helv. Chim. Acta, 32, 2209, 2226 (1949).
2. Heisleur, E. Schlittler. Helv. Chim. Acta, 33, 873, 878 (1950).

XXIV. СЕМЕЙСТВО СУМАХОВЫЕ — ANACARDIACEAE

1. АЛКАЛОИД *QUEBRACHIA LORENTZII* GRISB.

Кора этого южноамериканского растения (синон. *Schinopsis Lorentzii* Engl. или *Loxopterygium Lorentzii*) известна под названием красного квебрахо и служит для получения ценного дубильного экстракта (*Quebracho colorado*).

Из этой коры Гессе [1] в 1882 г. выделил алкалоид л о к с о п т е р и г и н $C_{26}H_{34}O_2N_2$, темп. пл. 81° . Аморфное вещество, трудно растворимо в воде, легко растворимо в органических растворителях; имеет сильно щелочную реакцию. О химизме его ничего неизвестно.

Л и т е р а т у р а

1. O. Hesse. Ann. Chem., 211, 275 (1882).

XXV. СЕМЕЙСТВО БЕРЕСКЛЕТОВЫЕ — CELASTRACEAE

1. АЛКАЛОИДЫ *CATHA EDULIS* FORSK.

Листья этого растения, обширно применяющиеся в Аравии и Абиссинии для жевания, имеют, подобно чаю или кофе, слабо возбуждающее действие.

Из этого растения Бейттер [1] в 1901 г. и Штокман [2] в 1912 г. выделили следующие алкалоиды.

К а т и н $C_{10}H_{18}ON_2$ кристаллизуется в иглах. Было установлено [3], что это вещество идентично с *d*-порпсевдоэфедрином $C_6H_5CH(OH) - OH - CH_3$.



Содержание его в листьях около 0,1—0,27%.

К а т и д и н — белый аморфный порошок. Содержание его в листьях — 0,32%.

К а т и н и н — трудно кристаллизующееся вещество. Содержание его в листьях — 0,15% [3].

Л и т е р а т у р а

1. A. Beitter. Arch. Pharm., 239, 17 (1901).
2. R. Stockmann. Pharm. J., (4), 35, 676 (1912); J. Pharm. Expt. Therapy, S. 251 (1912).
3. O. Wolfes. Arch. Pharm., 268, 81 (1930).

2. АЛКАЛОИДЫ *CELASTRUS PANICULATUM* WILLD.

Из семян этого растения выделено два алкалоида [1]: целастрин $C_{19}H_{25}O_3N$, темп. пл. 260° (с разлож.), и паникулатин.

Л и т е р а т у р а

1. Basu, Prabhai. J. Am. Pharm. Ass., 35, 272 (1946).

3. АЛКАЛОИД *TRIPTERYGUM WILFORDII* HOOK.

В Китае это растение применяется для уничтожения огородных насекомых. Из коры этого растения Шу, Гзи и Гванг выделили токсический алкалоид триптеригин $C_{32}H_{38}O_{11}N$, темп. пл. $160-165^\circ$. В 1950 г. из *T. Wilfordii* выделен [1] кристаллический алкалоид, названный вильфоридином. Последний обладает инсектисидными свойствами.

Физические и химические свойства

Вильфоридин $C_{42}H_{47}O_{19}N$ — темп. пл. $188-189^\circ$. Вращает вправо, $[\alpha]_D = +15,4^\circ$ (HCl). Очень слабое основание. Вильфоридин имеет характер эфира. При омылении со спиртовым раствором KOH дает восемь эквивалентов кислоты, из них пять молекул CH_3COOH , одна молекула бензойной кислоты и две нелетучие кислоты. Из них одна дикарбоновая кислота, выделенная после удаления летучих кислот, имеет состав $C_{11}H_{13}O_4N$, темп. пл. $193-194^\circ$. При омылении вильфоридина $Ba(OH)_2$ в метиловом спирте выделена кислота состава $C_{15}H_{26}O_{10}$, темп. пл. $389-390^\circ$.

Несколько позже было установлено [2], что вильфоридин не индивидуальное вещество, а смесь двух алкалоидов: вильфорицина состава $C_{43}H_{49}O_{18}N$ и вильфоридина состава $C_{43}H_{49}O_{19}N$. Оба алкалоида — эфиры и после омыления дают восемь эквивалентов кислоты, из которых шесть — летучих.

Л и т е р а т у р а

1. Freed Asree, Haller. J. Am. Chem. Soc., 72, 1608 (1950).
2. Morton Berosa. J. Am. Chem. Soc., 73, 3656 (1951).

4. АЛКАЛОИДЫ БЕРЕСКЛЕТА ЕВРОПЕЙСКОГО—*EUONYMUS EUROPAEA* L.

Из семян этого растения Дёбель и Рэхштейн [1] в 1949 г. выделили три кристаллических основания А, В и С.

Основание А, $C_{29}H_{37}O_3N$ — темп. пл. $258-260^\circ$, $[\alpha]_D = +21^\circ$ ($CHCl_3$).

Основание В, $C_{27}H_{35}O_{12}N$ — темп. пл. $288-290^\circ$, $[\alpha]_D = +14^\circ$ ($CHCl_3$).

Основание С, $C_{31}H_{39}O_{14}N$ — темп. пл. $164-168^\circ$, $[\alpha]_D = +8^\circ$ ($CHCl_3$).

Эти формулы рассматриваются как ориентировочные. Все основания образуют ацетильные производные.

Л и т е р а т у р а

1. DoebeI, Reichstein. Helv. Chim. Acta, 32, 952 (1949).

XXVI. СЕМЕЙСТВО АИЗОВЫЕ—*AIZOACEAE*1. А ЛКАЛОИД *BOERHAAVIA DIFFUSA* L.

Из этого растения (местное название «*Punarnava*») Агарвал и Датт [1] в 1935 г. выделили алкалоид пунарнавин.

Физические и химические свойства

Пунарнавин кристаллизуется из спирта в виде белых пластинок, темп. пл. 235° ; содержит гидроксильную группу фенольного характера, дает ряд кристаллических солей. Состав его еще не установлен.

Л и т е р а т у р а

1. Agarwal, Dutt. Proc. Acad. Sci. Univ. Proc., 5, 240 (1935). (С., 1936, I, 3838).

2. АЛКАЛОИД ВИДОВ *MESEMBRYANTHEMUM*

Из разных видов *M. anatomicum* Harv., *M. expansum* L. и *M. tortuosum* L. выделен аморфный алкалоид мезембрин.

Физические и химические свойства

Мезембрин $C_{17}H_{23}O_3N$ дает кристаллические соли. Содержит одну метоксильную, одну гидроксильную и одну N-метильную группу. Обладает анестезирующим и мидриатическим действием, поэтому алкалоид рассматривается как принадлежащий к группе тропана [1, 2].

Л и т е р а т у р а

1. Hartwich, Zwicky. Apoth. Ztg., 29, 925 (1914).
2. Rimington, Roets. Onderstepoort. J., 9, 187 (1938).

XXVII. СЕМЕЙСТВО КРУШИНОВЫЕ — *RHAMNACEAE*1. АЛКАЛОИДЫ *CEANOTHUS AMERICANUS* L.

Листья этого североамериканского растения употребляются как суррогат чая. Из коры его Кларк в 1926 г. выделил кристаллический алкалоид, темп. пл. $260-263^{\circ}$. Остальные основания, имеющиеся в растении, аморфны.

В 1933 г. Берто [1] и Вор-Санг-Лианг выделили алкалоид цеанотин, имеющий состав $C_{29}H_{30}O_4N_4$. Из смеси бензола и петролейного эфира кристаллизуется в иглах, темп. пл. $227-228^{\circ}$, $[\alpha]_D = -309,4^{\circ}$.

Однокислотное основание. Содержит одну N-метильную группу. Метоксильных групп не обнаружено.

Л и т е р а т у р а

1. Bertho. Arch. Pharm., 271, 273 (1933) (С., 1933, II, 552).

XXVIII. СЕМЕЙСТВО СOMBRETACEAE

1. АЛКАЛОИД *COMBRETUM MICRANTHUM*

Из листьев этого растения выделен алкалоид комбретин [1].

Л и т е р а т у р а

1. Lahmann. Heil u. Gewürz-Pflanzen, 22; 1 (1943); С. А., 40, 7523 (1946).

XXIX. СЕМЕЙСТВО МИРТОВЫЕ *MYRTACEAE*1. АЛКАЛОИД *EUGENIA JAMBOS* L.

Из коры этого растения Джеррард [1] в 1884 г. выделил алкалоид я м б о з и н. Кристаллы, темп. пл. 77° . Растворим в спирте и хлороформе.

Л и т е р а т у р а

1. A. W. Gerrard. Pharm. J., 14 (1884).

XXX. СЕМЕЙСТВО ЗОНТИЧНЫЕ — *UMBELLIFERAE*1. АЛКАЛОИД *HYDROCOTYLE ASIATICA* L.

Из этого растения Базу и Ламсаль [1] в 1945 г. выделили кристаллический алкалоид г и д р о к о т и л и н.

Физические свойства

Гидрокотилин $C_{22}H_{33}O_8N$, темп. пл. $210-212^{\circ}$ (с разлож.). Дает ряд кристаллических солей; оксалат, темп. пл. 295° (с разлож.), пикрат, темп. пл. $110-112^{\circ}$, хлороплатинат, темп. пл. $171-173^{\circ}$, и аурахлорат, темп. пл. $134-136^{\circ}$ (с разлож.).

Л и т е р а т у р а

1. Basu, Lamsal. Quart. J. Pharmac. Pharmacol., 20, 135 (1947).

XXXI. СЕМЕЙСТВО КИЗИЛОВЫЕ — *CORNACEAE*1. АЛКАЛОИД *ALANGIUM LAMARCKII* THW.

Из коры этого растения выделен алкалоид а л а н г и н [1].

Физические и химические свойства

Алангин $C_{19}H_{25}O_2N$, темп. пл. $205-208^{\circ}$ (с разлож.), $[\alpha]_D = +9^{\circ}$ (C_2H_5OH). Дает кристаллические соли: хлоргидрат, темп. пл. 264° , пикрат, темп. пл. 84° , и иодметилат, темп. пл. 201° (с разлож.), $[\alpha]_D = +9^{\circ}$ (C_2H_5OH). Основание однокислотное, третичное, содержит одну метоксильную группу и, возможно, одну спиртовую гидроксильную, но не содержит N-метильной группы.

Л и т е р а т у р а

1. Parihar, Dutt. Proc. Ind. Acad. Sci., A 23, 325 (1946).

2. АЛКАЛОИДЫ *GARRYA VEATCHII*

Из коры *Garrya veatchii* Онето [1] в 1894 г. выделил два алкалоида: гарринин ветчин, состава $C_{22}H_{32}O_2N \cdot H_2O$. По данным Виснера и других [2], состав этих алкалоидов $C_{22}H_{33}O_2N$.

Физические и химические свойства

Г а р р и и н — плавится при 96° , $[\alpha]_D = -84,23^\circ$ (C_2H_5OH). Дает хлоргидрат, темп. пл. $229-230^\circ$ (с разлож.).

В е т ч и н — темп. пл. $122-123^\circ$, $[\alpha]_D = -69,01^\circ$. Дает хлоргидрат, темп. пл. $251-252^\circ$ (с разлож.), бромгидрат, темп. пл. $229-230^\circ$.

Оба алкалоида содержат активный водород, атом азота третичный. При кипячении со спиртовой $NaOH$ ветчин количественно изомеризуется в гарриин. При каталитическом гидрировании в присутствии PtO_2 в ледяной уксусной кислоте оба алкалоида поглощают два моля водорода и дают одно и то же тетрагидросоединение $C_{22}H_{37}O_2N$.

Л и т е р а т у р а

1. Oneto. Ann., 282, 247 (1894); J. Am. Pharm. Assoc., 35, 204 (1946)..
2. K. Wiesner, S. K. Figdor, M. F. Bartlett, D. R. Henderson. Canad. J. Chem., 30, 608 (1952).

XXXII. СЕМЕЙСТВО МАСЛИНОВЫЕ — OLEACEAE

1. АЛКАЛОИД *FRAXINUS MALACOPHYLLA* HEMS.

Китайское растение, известное под названием «пай-чианг-кан». Содержит алкалоид с и н и н [1], напоминающий хинин. Другие авторы [2] не подтвердили эти данные.

Л и т е р а т у р а

1. Liu, Chang, Chuan, Tan. Chin. Med. J., 59, 575 (1941).
2. Tonkin, Work. Nature, 156, 630 (1945).

XXXIII. СЕМЕЙСТВО ЛОГАНИЕВЫЕ — LOGANIACEAE

1. АЛКАЛОИД ГЕЛЬЗЕМИИ ИЗЯЩНОЙ — *GELSEMIUM ELEGANS* BENTH.

Из этого китайского вида (носящего местное название «коу-вен») Чжоу [1] выделил (в количестве 0,3%) несколько алкалоидов, отличающихся от оснований *Gelsemium sempervirens* Ait.

К о у м и н $C_{20}H_{22}ON_2$ — кристаллизуется из ацетона в призмах, темп. пл. 170° , $[\alpha]_D = -265^\circ$. Легко растворим в спирте, хлороформе и бензоле, труднее — в эфире, очень трудно — в петролейном эфире.

К о у м и н и н — аморфное вещество, темп. пл. около 115° . Дает кристаллические соли с HBr и HCl , темп. пл. 300° . Состав не установлен.

К о у м и н и ц и н — аморфное вещество.

К о у м и н и д и н $C_{19}H_{25}O_4N_2$ [2] — кристаллизуется в призмах из ацетона, темп. пл. 299° . Легко растворим в органических растворителях и в воде. Дает хорошо кристаллизующиеся соли с HBr и HCl .

К о у н и д и н $C_{21}H_{24}O_5N_2$ — кристаллизуется из спирта в ромбических кристаллах, темп. пл. 315° . Оптически активен, дает ряд кристаллических солей.

Л и т е р а т у р а

1. T. Q. Chou. Chin. J. Physiol., 10, 79—84 (1936) (C., 1936, II, 1022).
2. Chi, Kao, Huang. J. Am. Chem. Soc., 60, 1723 (1938).

2. АЛКАЛОИД *STRYCHNOS VACACOUA* BAILL.

Из этого вида *Strychnos* с острова Мадагаскара (местное название «баканко») был выделен глюкоалкалоид баканкозин [1, 2]. Кристаллизуется в бесцветных иглах, темп. пл. 157° , состава $C_{16}H_{23}O_8N + H_2O$. При гидролизе распадается на виноградный сахар и вещество $C_{10}H_{13}O_3N$.

По новейшим данным [3], при каталитическом гидрировании баканкозин поглощает два атома водорода и дает дигидросоединение, темп. пл. 226° , содержащее С-метильную группу. С уксусным ангидридом в пиридине баканкозин образует тетрацетилбаканкозин. Последний с окисью осмия дает аддукт, переходящий после восстановления с Na_2SO_2 и последующего ацетилирования в гексацетилдиоксидигидробаканкозин.

На основании указанных данных можно заключить, что в баканкозине имеется группа $CH_2 = C \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$.

При гидролизе дигидробаканкозина с серной кислотой не удается выделить аглюкона. При расщеплении с эмульсином получается нейтральное кристаллическое вещество $C_{10}H_{15}O_3N$, названное дигидробакангенином; он содержит С-метильную группу и образует моноацетильное производное.

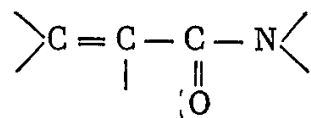
Расщепление баканкозина эмульсином протекает сложнее. При этом получают два вещества состава $C_{10}H_{13}O_3N$ и $C_{10}H_{15}O_4N$, названные соответственно изобаканкогенин и оксигидробаканкогенин.

Изобаканкогенин содержит С-метильную группу. При каталитическом гидрировании он переходит в дигидроизобаканкогенин, не идентичный с дигидробаканкогенином.

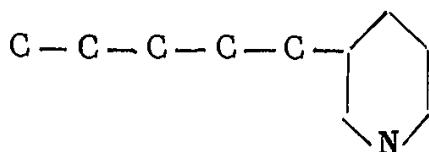
В противоположность последнему дигидроизобаканкогенин восстанавливает фелинговую жидкость, что указывает на принадлежность его к α -оксикетопродуктам.

Различие между нормальными и изосоединениями баканкозина заключается также в том, что первые вращают влево, тогда как изосоединения вращают вправо.

Нейтральный характер производных баканкозина, а также данные спектра поглощения дают возможность предположить присутствие в баканкозине группировки



Ценные данные о строении баканкозина [3] были получены при перегонке его с цинковой пылью. При этом установлено присутствие кротонового альдегида, пиридина и основания C_6H_7N , возможно β -пиколлин. При перегонке дигидробаканкозина с цинковой пылью получается п. масляный альдегид. Отсюда можно сделать вывод, что в баканкозине имеется нормальная цепь углеводов, связанная в β -положении с пиридином



Окончательное строение баканкозина пока не установлено.

Л и т е р а т у р а

1. Laurent. J. Pharm. Chim., 25, 225 (1907).
2. Bourquelot. C. r., 144, 575 (1907); 147, 750 (1908).
3. K. Balenovic, H. Däniker, R. Goutarel, V. Prelog. Helv. Chim. Acta, 35, 2519 (1952).

XXXIV. СЕМЕЙСТВО БУРАЧНИКОВЫЕ — *BORRAGINACEAE*1. АЛКАЛОИД ВОЛОВИКА АПТЕЧНОГО — *ANCHUSA OFFICINALIS* L.

Из этого вида выделено два алкалоида [1]: циноглосин, дает кристаллический хлоргидрат, и консолидин — глюкоалкалоид. Состав этих алкалоидов не установлен.

Циноглосин парализует периферическую нервную систему, а консолидин оказывает парализующее действие на центральную нервную систему.

Л и т е р а т у р а

1. Greiner. Arch. Pharm., 238, 505 (1900).

XXXV. СЕМЕЙСТВО ГУБОЦВЕТНЫЕ — *LABIATAE*1. АЛКАЛОИД ПУСТЫРНИКА СИБИРСКОГО — *LEONURUS SIBIRICUS* L.

Из семян этого растения Шу [1] в 1934 г. выделил алкалоид леонуринин (содержание его в семенах 0,0243%).

Леонуриин $C_{10}H_{14}O_3N_2$ — кристаллизуется из амилового спирта в иглах, темп. пл. 262—263°. Нерастворим в воде и спирте.

Л и т е р а т у р а

1. С. F. Shu. J. Chin. Chem. Soc., 2, 237 (1934) (С., 1935, I, 2376).

2. АЛКАЛОИД ПУСТЫРНИКА ОБЫКНОВЕННОГО — *LEONURUS CARDIACUS* L.

Растение содержит, по данным Таривердиевой [1], 0,35% алкалоидов.

Л и т е р а т у р а

1. Таривердиева. Фармация, 9, 15 (1946).

3. АЛКАЛОИД ЛАГОХИЛУСА ОПЬЯНЯЮЩЕГО — *LAGOCHILUS INEBRIANS* BGE.

Из надземных частей *Lagochilus inebrians* (сем. губоцветных — *Labiatae*) Г. В. Лазурьевским и А. С. Садыковым [1,2] в 1939 г. выделен алкалоид лагохилин.

Физические и химические свойства

Лагохилин $C_{22}H_{40}O_3N_2 \cdot H_2O$ — кристаллизуется из водного спирта в игольчатых кристаллах, темп. пл. 106—107° (при быстром нагревании). Безводный лагохилин плавится при 151—152°, растворим в спирте, бензоле, хлороформе, нерастворим в эфире, петролейном эфире, в щелочах и в разбавленных кислотах. Лагохилин — оптически неактивное, слабое основание, не дает солей.

Л и т е р а т у р а

1. Г. В. Лазурьевский, А. С. Садыков. Тр. Узбекского гос. ун-та, 15 (1939).
2. М. М. Абрамов, Г. В. Лазурьевский. Докл. АН Узбекской ССР, 10, 7 (1948).

XXXVI. СЕМЕЙСТВО КУТРОВЫЕ — *APOCYNACEAE*1. АЛКАЛОИДЫ ВИДОВ *RAUWOLFIA*

Из некоторых видов этого растения, встречающегося в Индии и Южной Африке, был выделен ряд алкалоидов, которые привлекли к себе внимание как вещества, пригодные для лечения дизентерии.

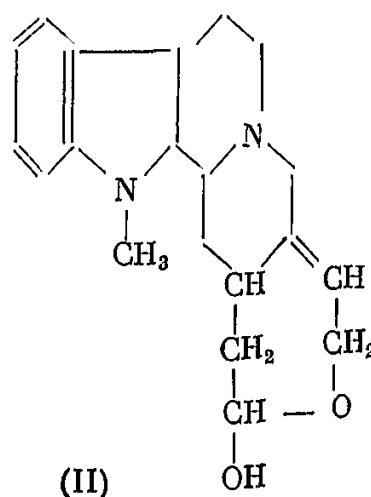
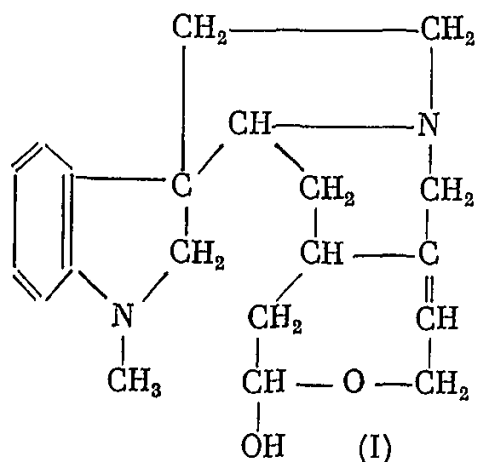
A. *Rauwolfia serpentina* Benth.

Из корней этого растения, распространенного в горячих и влажных районах Индии, Салимуззаман Сиддикви и Рафат Сиддикви [1] в 1932 г. выделили (в количестве около 0,5%) две группы алкалоидов: бесцветные — средней основности (а й м а л и н, а й м а л и н и н и а й м а л и ц и н) и окрашенные в интенсивножелтый цвет сильные основания (с е р п е н т и н и с е р п е н т и н и н).

Физические и химические свойства

А й м а л и н $C_{20}H_{26}O_2N_2$ — кристаллизуется из влажного этилацетата с 3 H_2O , темп. пл. $158-160^\circ$ (безводный), $[\alpha]_D = +128^\circ$. Однокислотное основание, дающее кристаллические соли. Аймалин образует дибромпроизводное, темп. пл. 200° , и аморфное тринитропроизводное, темп. пл. $238-258^\circ$ (с разлож.). При нагревании аймалина до 200° или при кипячении со спиртовым раствором едкого калия он частично превращается в изоаймалин, темп. пл. $265-266^\circ$, $[\alpha]_D = +72,8^\circ$ (C_2H_5OH). Два кислородных атома в аймалине находятся в виде группы бетайна следующей формулы: $NCH_3RNHCOO$.

В 1949 г. Мукхерджи, Робинсон и Шлитлер [2] на основании биогенетических соображений предложили две возможные формулы строения аймалина



А й м а л и н и н $C_{20}H_{26}O_3N_2 \cdot 1,5 H_2O$ — бесцветные призмы; кристаллизуется из влажного этилацетата с одной молекулой H_2O , темп. пл. $180-181^\circ$, $[\alpha]_D = -97^\circ$ ($CHCl_3$). Дает кристаллический хлоргидрат и иодметилат. Содержит одну метоксильную группу. При нагревании до 210° ай-

малинин превращается в апоаймалинин $C_{13}H_{17}O_3N$, пластинки, темп. пл. $270-272^\circ$; оптически неактивен. Это основание также рассматривается как бетаин.

А й м а л и ц и н — темп. пл. $250-252^\circ$ — кристаллизуется из воды или спирта. Дает кристаллические соли. Состав еще не установлен.

С е р п е н т и н $C_{21}H_{22}O_3N_2$ — кристаллизуется из абсолютного спирта в виде интенсивно желтых пластинок. Легко растворяется в метаноле. Высушенный на воздухе серпентин плавится при $157-158^\circ$. При высушивании в высоком вакууме при 120° он плавится при 175° (с разлож.). Вначале для серпентина была предложена формула $C_{20}H_{20}O_5N_2 + 1,5 H_2O$. Затем, согласно новым данным, формула была изменена на $C_{21}H_{22}O_3N_2$ (на CH_2 больше). Серпентин дает хлоргидрат, темп. пл. $260-261^\circ$ (высушенный), иодметилат, темп. пл. $271-272^\circ$ (с разлож.). Образует бромгидрат монобромпроизводного, который при нагревании при 240° изомеризуется в изосерпентин.

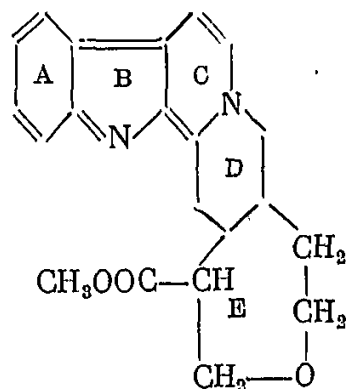
По данным Сиддикви [1], серпентин содержит гидроксильную и метоксильную группы. Другие авторы не обнаружили гидроксильной группы, но получили ацетильное производное. Метоксильная группа находится в виде карбометокси—группы, устойчивой к омылению.

Третий атом кислорода в серпентине, вероятно, находится в виде эфирного мостика.

При дегидрировании серпентина Se получается основание состава $C_{19}H_{22}N_2$, которое оказалось идентичным с альстирином, продуктом дегидрирования альстонины и коринантеина.

Но в противоположность альстонины (который имеет много общего с серпентином) серпентин при каталитическом гидрировании в растворе метилового спирта не поглощает водорода. В растворе уксусной кислоты он медленно поглощает две молекулы водорода. При этом из соли нитрата удалось получить кристаллическое неустойчивое тетрагидрооснование.

На основании опытов гидрирования можно сделать вывод, что серпентин содержит изолированную двойную связь, или карбонильную группу, которая гидрируется. Сильная флуоресценция солей серпентина в водных растворах может быть обусловлена наличием в его молекуле гармана; известно, что N-алкилгарманы также окрашены в желтый цвет. Изучение спектра поглощения в ультрафиолете показало, что тетрагидроихимбин и серпентин, а также их нитраты имеют идентичные спектры. Поэтому считают, что серпентин имеет такое же строение колец А, В и С, как и тетрагидроихимбин. Строение колец D и E не установлено. По аналогии с аймалином для серпентина предложена формула [3], которая дает некоторое представление о строении этого алкалоида



С е р п е н т и н и н $C_{20}H_{20}O_5N_2 \cdot 1,5H_2O$ — желтые призмы из спирта, темп. пл. $263-265^\circ$. Дает кристаллические соли; хлоргидрат, темп. пл.

271—272° (с разлож.), $[\alpha]_D = +166,9$, пикрат, темп. пл. 263—264°, и хлораурат, темп. пл. 194—195°. Серпентинин вторичное основание, содержит метоксильную группу.

Л и т е р а т у р а

1. S. u. R. Siddiqui. J. Ind. Chem. Soc., 8, 667 (1931).
2. B. Mukherji, R. Robinson, E. Schlittler. Exper. 5, 215 (1949).
3. E. Schlittler, Schwarz. Helv. Chim. Acta, 33, 1463 (1950).

Б. *Rauwolfia caffra* Sonder.

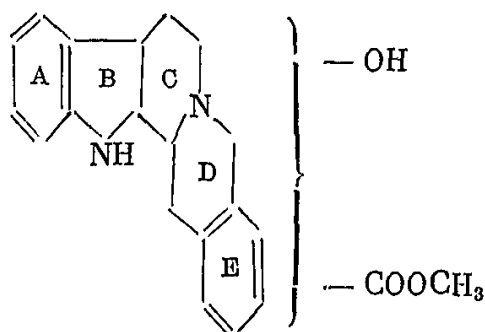
Из коры этого дерева (из Южной Африки), применяющегося в качестве противомаларийного средства, Кепфли [1] в 1932 г. выделил кристаллический алкалоид раувольфин (около 0,1%). Из воды кристаллизуется в желтоватых табличках; темп. пл. 235—238°. Растворим в воде и в NaOH, нерастворим в обычных органических растворителях, в пиридине и диоксане. Очень легко растворим в абсолютном метиловом спирте, но совершенно нерастворим в абсолютном этиловом спирте. Состав $C_{20}H_{20}O_3N_2 + 2\frac{1}{2}H_2O$. Ацетильное производное и иодметилат не могли быть получены. Соли, повидимому, образуются с отщеплением одной молекулы воды и имеют состав, например, $C_{20}H_{24}O_2N_2 \cdot HCl$. По всем этим свойствам раувольфин является, повидимому, четвертичным аммонийным основанием.

В. *Rauwolfia canescens* L.

Из листьев этого растения Мукерджи [2] в 1941 г. выделил алкалоид рауволсцин.

Физические и химические свойства

Рауволсцин $C_{21}H_{26}O_3N_2 \cdot 2H_2O$, темп. пл. 231—232° (с разлож.), $[\alpha]_D = -40^\circ$ (C_2H_5OH). Дает соли: хлоргидрат, темп. пл. 278—280° (с разлож.), оксалат, темп. пл. 245—246°, и пикрат, темп. пл. 208°. Содержит два активных атома водорода. С концентрированным аммиаком рауволсцин превращается в рауволсциновую кислоту $C_{20}H_{24}O_3N_2 \cdot H_2O$, которая этерифицируется метиловым спиртом обратно в рауволсцин. Рауволсцин—изомер иохимбина, подобно ему дает те же цветные реакции. Рауволсциновая кислота, нагретая до 300° при 5 мм, образует гарман и 3-этилиндол; при сплавлении с KOH разлагается и образует индол-2-карбоновую и изофталевую кислоты, гарман и неидентифицированное производное индола. Рауволсцин при перегонке с цинковой пылью дает также гарман, 2-метил-индол (скатол) и изохинолин. Предполагают, что рауволсцин имеет скелет иохимбина; положение гидроксильной и карбометокси групп не определено



Л и т е р а т у р а

1. Koeperfl. J. Am. Chem. Soc., 54, 2412 (1932).
2. A. Mookerjee. J. Indian Chem. Soc., 18, 33, 485 (1941); 20, 11 (1943); 23, 6 (1946)

Г. *Rauwolfia natalensis* Sond.

Кора этого южноафриканского вида, который тоже используется как антималярийное средство, содержит [1] несколько алкалоидов, которые, однако, не удалось еще получить в чистом кристаллическом виде и состав которых остается неизвестным.

Л и т е р а т у р а

1. R i n d l, G r e e n w o o d. Trans. Roy. Soc. South. Africa, 21, 55 (1932).

2. АЛКАЛОИДЫ *TABERNANTHE IBOGA* BAILL.

Корни, кора и древесина этого дерева, растущего в тропической Африке (Конго), известны у местного населения под названием «ибого» или «абуа» и служат для приготовления возбуждающего напитка. В 1901 г. Дыбовский и Ландрен [1] и одновременно с ними Халлер и Хеккель [2] выделили из коры алкалоид и б о г а и н (или ибогин), описания которого у этих авторов несколько расходятся.

Раймон-Гаме [3] в 1939 г. вместе с ибогаином установил присутствие второго кристаллического алкалоида, названного т а б е р н а н т и н о м.

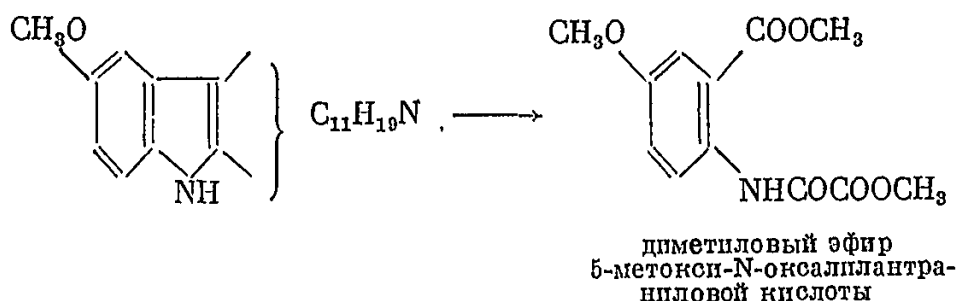
Физические и химические свойства

И б о г а и н $C_{20}H_{26}ON_2$ [4,5] — кристаллизуется в виде желтых игл. Нерастворим в воде, легко растворим в органических растворителях. Имеет сильно щелочную реакцию, темп. пл. 152° , $[\alpha]_D = -48^\circ$. Содержит одну метоксильную группу; дает цветные реакции на индол. При перегонке с цинковой пылью образует вещества, дающие также реакцию на индол.

При окислении по Куну—Роту получена CH_3COOH , что указывает на наличие С-метильной группы.

Ультрафиолетовый спектр поглощения ибогаина очень близок к спектру 2,3-диметилиндола или 5-метоксииндола.

При энергичном окислении $KMnO_4$ получена 5-метокси-N-оксалилантраниловая кислота, выделенная и идентифицированная в виде ее диметилового эфира. Таким образом, доказано, что ибогаин относится к группе индола, метоксильная группа и активный атом водорода находятся в индольной части молекулы



Алициклическая часть молекулы не выяснена.

Т а б е р н а н т и н $C_{21}H_{28}ON_2$ — темп. пл. 209° , $[\alpha]_D = -40^\circ$ (ацетон). Дает растворимый в хлороформе хлоргидрат. Содержит метоксильную группу.

Л и т е р а т у р а

1. J. D y b o w s k i, L a n d r i n. C. r., 133, 748 (1901).
2. H e l l e r, H e c k e l. C. r. 133, 850, 1236 (1901).

3. Raymond - Hamet, C. r., 209, 523 (1939); 210, 789 (1940); Bull. Soc. Chim., 9, 620 (1942).
4. Delourme - Houde. Ann. Pharm. fr., 4, 30 (1946).
5. M. M. Janot, G. Goutarel, R. Snelliden. Helv. Chim. Acta, 34, 1205 (1951).

3. АЛКАЛОИДЫ КОРЫ «РАУТА» (*ASPIDOSPERMA* SP.)

Кора этого растения, произрастающего в Южной Америке (и известного там также под названием «белой хинной корки»), происходит от одного из видов рода *Aspidosperma* и применяется для лечения лихорадки. Гессе [1] выделил из нее два алкалоида: пайтин и пайтамин.

Пайтин $C_{21}H_{24}ON_2$ — кристаллизуется из спирта с одной молекулой H_2O в призмах, темп. пл. 156° . Вращает влево. Сильное основание, дающее ряд кристаллических солей. Трудно растворимо в воде, легко — в органических растворителях.

Пайтамин. Как свободное основание, так и соли аморфны; возможно, что пайтамин — продукт превращения пайтина.

Л и т е р а т у р а

1. O. Hesse. Ber., 10, 2162 (1877); Ann. Chem., 154, 287 (1870); 166, 272 (1873); 211, 280 (1882).

4. АЛКАЛОИДЫ ВИДОВ *ALSTONIA*

A. *Alstonia scholaris* R. Br. (синон. *Echites scholaris*)

Из коры этого растения, растущего на Филиппинских островах и применяемого в народной медицине при лечении разнообразных болезней, Горуп-Безанец в 1895 г. выделил кристаллический алкалоид в количестве, недостаточном для его характеристики. В то же время Иобст и Гессе занимались изучением этого объекта и выделили алкалоид, названный ими дитаином, которому они приписали состав $C_{16}H_{19}O_2N$. При дальнейшем изучении коры «Dita» Гессе [1] выделил из нее еще алкалоиды эхитамин, идентичный с дитаином, и эхитенин, а Гудсон [2] выделил еще один алкалоид — эхитамидин из маточников.

Физические и химические свойства

Дитаин $C_{16}H_{19}O_2N$ и эхитенин $C_{20}H_{27}O_4N$. Эти алкалоиды — аморфные вещества, темп. пл. около 75 и 120° , с сильно основными свойствами. Несколько лучше охарактеризован эхитамин.

Эхитамин (дитамин) $C_{22}H_{28}O_4N_2$ — кристаллизуется с одной или с четырьмя молекулами воды, темп. пл. 206° (моногидрат). $[\alpha]_D = -28,8^\circ$. Довольно легко растворим в воде, еще легче — в спирте, раствор имеет сильно щелочную реакцию. Легко растворим в эфире и хлороформе. Дает кристаллические соли с одной молекулой кислоты. Содержит одну N-метильную и две свободные гидроксильные группы. По данным Гудсона и Генри (1925), эхитамиин является метиловым эфиром кислоты, который очень легко омыляется при упаривании его растворов, давая десметилэхитамиин.

Эхитамидин $C_{20}H_{26}O_3N_2$, — темп. пл. 135° — алкалоид, вероятно, содержит N-метильную группу, не содержит метоксильной группы. Моно-кислотное основание. Дает кристаллические соли.

Б. *Alstonia spectabilis* R. Br. (копа «Роёле»)

Alstonia spectabilis с Малайских островов содержит те же алкалоиды и, кроме того, кристаллический а л ь с т а н а м и н, состав которого не установлен.

Л и т е р а т у р а

1. O. Hesse. Ann. Chem., 203, 147, 162; 205, 360 (1880); 234, 353 (1886).
2. H o o d s o n. J. Chem. Soc., 2626 (1932).

В. *Alstonia* sp. (из Австралии)

Алкалоиды этого растения, встречающегося в Австралии, где оно применяется в качестве противохолерического средства, изучались в 1880 г. Гессе, который выделил из него четыре плохо охарактеризованных аморфных основания, получивших названия: а л ь с т о н и н $C_{21}H_{20}O_3N_2 + 3\frac{1}{2}H_2O$, п о р ф и р и н $C_{21}H_{25}O_2N_3$, п о р ф и р о з и н и а л ь с т о н и д и н а. Затем это растение изучал Шарп [1], который выделил из него кристаллическое основание $C_{21}H_{20}O_3N_2$, оставляя за ним название а л ь с т о н и н, и, кроме того, еще три аморфных основания, дающих кристаллические соли и названных предварительно алкалоидами А, В и С.

Физические и химические свойства

Альстонин $C_{21}H_{20}O_3N_2$ — желтый микрокристаллический порошок (содержит четыре молекулы воды). Дает ряд кристаллических солей, окрашенных в желтый цвет. Сульфат, темп. пл. 209° , $[\alpha]_D = +118,6^\circ$ (H_2O), хлоргидрат, темп. пл. 286° , $[\alpha]_D = +131,9^\circ$, пикрат, темп. пл. $194-195^\circ$. Дает моноиодметилат, темп. пл. 246° . Альстонин содержит одну метоксильную группу. Один из атомов азота лишен основных свойств.

Выход альстонинсульфата колеблется между 0,92—2,64%.

При каталитическом гидрировании альстонин дает тетрагидроальстонин $C_{21}H_{24}O_3N_2$ [1], темп. пл. $230-231^\circ$, $[\alpha]_D = -107^\circ$ ($CHCl_3$), который при омылении спиртовым раствором КОН образует CH_3OH и тетрагидроальстониновую кислоту, выделенную в виде хлоргидрата. При дегидрировании Se при 300° альстонина и его продуктов гидрирования получается бескислородное основание а л ь с т и р и н $C_{19}H_{22}N_2$ — бледножелтые пластинки, темп. пл. 113° . При окислении $KMnO_4$ альстонин дает N-оксалилантраниловую кислоту. При сплавлении альстонина с КОН при $300-350^\circ$ в токе азота образуются гарман и неохарактеризованные основные и кислые фракции [2]. При дегидрировании в тех же условиях тетрагидроальстонина получают гарман, норгарман и три основания: основание А, $C_{17}H_{16}N_2$, вероятно, замещенный β -карболин, основание В, $C_{16}H_{16}N_2$ или $C_{16}H_{18}N_2$, и основание С, $C_{17}H_{18}N_2$. Из кислых фракций выделена индол-2-карбоновая кислота. При нагревании альстонина при $300-330^\circ$ из перегнанных при этом оснований получены три вещества: основание D, $C_{17}H_{18}N_2$, темп. пл. пикрата $254-256^\circ$, основание E, $C_{18}H_{20}N_2$, пикрат которого плавится при $195-195,5^\circ$ и основание F, темп. пл. $79-81^\circ$, ультрафиолетовый спектр которого напоминает 2-этил- β -карболин. Предполагают, что альстонин должен содержать β -карболиновое ядро с заместителями в положении 2 и 3. Не установлено положение карбометокси-группы и не установлен состав остатка $C_6H_{10}O$.

Л и т е р а т у р а

1. Th. Scharp. J. Chem. Soc., 287, 1227 (1934); 1353 (1938).
2. Leonard, Elderfield. J. org. Chem., 7, 573, 556 (1942)

Г. *Alstonia constricta* F. Muell.

Из коры этого растения Хокинс и Эльдерфильд [1] выделили алкалоид, названный ими а л ь с т о н и л и н $C_{22}H_{18}O_3N_2$; желто-коричневые иглы, темп. пл. 372° (с разлож.) и с одной молекулой H_2O , темп. пл. 356° (с разлож.). Дает кристаллические соли: сульфат, темп. пл. $260-264^\circ$ (с разлож.), пикрат, взрывает выше 350° .

Альстонилин дает при окислении N-окись $C_{22}H_{18}O_4N_2 \cdot H_2O$, темп. пл. $212-213^\circ$.

Л и т е р а т у р а

1. H a w k i n s, E l d e r f i e l d. J. Org. Chem., 7, 573 (1942).

Д. *Alstonia macrophylla* Wall.; *A. somersetensis* F. M. Bailey; *A. verticillosa* F.; Muell.; *A. villosa* Blum.

Эти виды *Alstonia*, встречающиеся в Австралии и в Вест-Индии, исследовались Шарпом в 1934. г. Из них были выделены следующие алкалоиды.

1. В и л л а л ь с т о н и н (во всех видах, кроме *A. verticillosa*).
2. М а к р а л ь с т о н и н
3. М а к р а л ь с т о н и д и н
4. О с н о в а н и е М
5. О с н о в а н и е V в *A. villosa*.

Физические и химические свойства

В и л л а л ь с т о н и н $C_{40}H_{50}O_4N_4$ — аморфное вещество, темп. пл. около 260° . Легко растворим в органических растворителях. Дает ряд кристаллических солей, содержащих два эквивалента кислоты. Виллальстониин содержит одну метоксильную группу и две N-метильные группы. Дает диодметилат и монобензоильное производное.

М а к р а л ь с т о н и н $C_{44}H_{54}O_5N_4$ — кристаллизуется из смеси спирта и пиридина в призмах, темп. пл. 293° (с разлож.), $[\alpha]_D = -36,8^\circ$. Содержит одну метоксильную и три N-метильные группы.

М а к р а л ь с т о н и д и н $C_{41}H_{50}O_3N_4$ — кристаллизуется в бесцветных табличках, темп. пл. 270° (с разлож.), $[\alpha]_D = +174,5^\circ$ (C_6H_6). Растворим в большинстве органических растворителей, содержит две N-метильные группы и, вероятно, метилendioкси-группу. Метоксильные группы отсутствуют.

О с н о в а н и е М — описан только сульфат, темп. пл. 257° , $[\alpha]_D = -71,9^\circ$ (H_2O).

О с н о в а н и е V — кристаллизуется из спирта в призмах, темп. пл. 273° , $[\alpha]_D = +54,6^\circ$ ($CHCl_3$).

Два последние алкалоида были получены в ничтожных количествах.

5. АЛКАЛОИДЫ *ASPIDOSPERMA QUEBRACHO* SCHLECHT

Кора этого южноамериканского растения (Аргентина) применяется в местной народной медицине для лечения лихорадки и под названием *Quebracho blanco* («белое квебрахо») в отличие от *Quebracho colorado* («красного квебрахо»), относящегося к *Quebrachia Lorentzii* L. (синон. *Loxopterygium Lorentzii*) (сем. сумаховых — *Anacardiaceae*).

Эта кора содержит от 0,3 до 1,4% алкалоидов, главными из которых являются а с п и д о с п е р м и н (открыт Фрауде в 1898 г.) и к в е б р а х и н [1]. Кроме того, Гессе описал еще четыре алкалоида: к в е б р а

хамин, аспидосперматин, аспидозамин и гипоквебрахин. Юинс в 1914 г. [2] повторил это исследование и пришел к выводу, что два последних алкалоида Гессе не являются химическими индивидуумами и представляют собой смеси продуктов распада аспидоспермина. Вместо них Юинс описал два новых кристаллических алкалоида, которым он, однако, не дал названий.

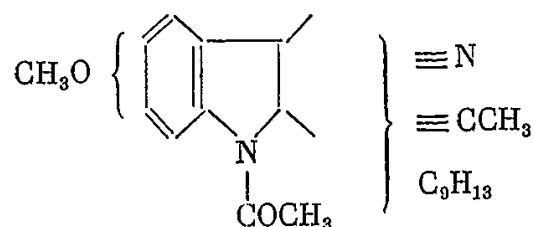
В 1948 г. Шлитлер и Роттенберг [3] из маточников после выделения аспидоспермина выделили еще алкалоид в а л л е з и н.

Физические и химические свойства

Аспидоспермин $C_{22}H_{30}O_2N_2$ — кристаллизуется из спирта в иглах, темп. пл. 208, $[\alpha]_D = -99^\circ$ (C_2H_5OH). Легко растворяется в органических растворителях. Слабое однокислотное третичное основание. Содержит метоксильную, С-метильную и N-ацетильную группы, N-метильной группы не содержит. Не образует кристаллических солей. При кипячении с разбавленной HCl отщепляется одна ацетильная группа с образованием деацетиласпидоспермина $C_{20}H_{28}ON_2$; второй атом кислорода находится в виде метоксильной группы. Омылением этой группы получается аспидозин $C_{19}H_{26}ON_2$. Окисление при помощи CrO_3 дает основание $C_{15}H_{24}O_2N_2$, кристаллизующееся из уксусноэтилового спирта, темп. пл. 192—193°.

При перегонке аспидоспермина с цинковой пылью были получены алкилиндол и 3,5-диэтилпиридин.

На основании ультрафиолетового спектра поглощения, типичных реакций индола и основности деацетильного соединения предполагают, что в молекуле аспидоспермина имеется дигидроиндольное ядро, и частичное его строение выражено следующей формулой:



Квебрахин $C_{21}H_{26}O_3N_2$ (пихимбин).

Квебрахамин $C_{19}H_{26}N_2$ — кристаллизуется из спирта в листочках, темп. пл. 147°, $[\alpha]_D = -109,5^\circ$ (ацетон). Трудно растворим в воде, легко — в органических растворителях. Дает кристаллический сульфат, призмы, оксалат, темп. пл. 217°, и пикрат в двух формах: красный и желтый, темп. пл. 195—196°. Квебрахамин — монокислотное, третичное основание.

Гипоквебрахин — по описанию Гессе, имеет состав $C_{21}H_{26}O_2N_2$; сильное основание, дающее желтые соли, не кристаллизуется, темп. пл. около 80°. Юинс не считает его за индивидуальное вещество.

Аспидозамин — по Гессе имеет состав $C_{22}H_{28}O_2N_2$; ясно кристаллический, темп. пл. около 100°. Юинс отрицает его индивидуальный характер.

Аспидосперматин $C_{22}H_{28}O_3N_2$ — образует бородавчатые агрегаты, темп. пл. 162°, $[\alpha]_D = -93,3^\circ$. Легко растворим в спирте, эфире, хлороформе. Сильное основание.

Два неназванных алкалоида Юинса имеют следующие свойства.

Один кристаллизуется из уксусноэтилового эфира в октаэдрах, темп. пл. 176—177°; трудно растворим в хлороформе.

Второй трудно растворим в эфире, кристаллизуется из петролейного эфира в призмах; темп. пл. $149-150^{\circ}$.

Валлезин $C_{20}H_{26}O_2N_2$ — кристаллизуется из ацетона или эфира в иглах, темп. пл. $154-156^{\circ}$, $[\alpha]_D = -91^{\circ}$ (C_2H_5OH). Дает хлоргидрат, темп. пл. $247-251^{\circ}$, и оксалат, темп. пл. $233-234^{\circ}$ (с разлож.). Один атом азота, связанный формильной группой, имеет нейтральный характер. При гидролизе валлезина 2 н. HCl получается деформилваллезин $C_{19}H_{26}ON_2$; по физическим свойствам он напоминает деацетиласпидоспермин. При обработке деформилваллезина хлористым бензоилом в бензоле получается нормальное бензоильное производное $C_{26}H_{30}O_2N_2$. Содержит одну метоксильную, одну S -метильную группы, не содержит N -метильной группы.

Л и т е р а т у р а

1. O. Hesse. Ber. 13, 2308 (1880); Annal. d. Chem. 211, 249 (1882).
2. A. Ewins. J. Chem. Soc. 105, 2738 (1914).
3. E. Schlittler, Rottenberg. Helv. Chim. Acta, 31, 446 (1948).

6. АЛКАЛОИДЫ *GEISSOSPERMUM VELLOSI* ALLEM.

Кора этого растения, происходящего из Бразилии (Южная Америка) и применяющегося там для лечения малярии, содержит несколько алкалоидов. Гессе в 1877 г. выделил из нее два алкалоида: **гейссоспермин** и **перейрин**, а Фрейнд в 1894 г — третий алкалоид — **веллозин**. Берто и Шукман [1] в 1931 г. подвергли эти алкалоиды новому изучению, причем они получили результаты, существенно отличающиеся от результатов Гессе.

Физические и химические свойства

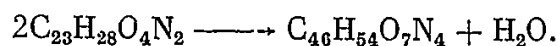
Гейссоспермин $C_{40}H_{50}O_3N_4$ — Гессе приписывал этому основанию состав $C_{19}H_{24}O_2N_2 + H_2O$, темп. пл. 160° , $[\alpha]_D = -93,39^{\circ}$, тогда как по данным Берто и Шукмана он имеет состав $C_{40}H_{50}O_3N_4$ и получается, смотря по условиям кристаллизации, или в виде дигидрата $C_{40}H_{50}O_3N_4 + 2H_2O$, темп. пл. $210-212^{\circ}$, $[\alpha]_D = -108^{\circ}$, или полуторного гидрата $C_{40}H_{50}O_3N_4 + 1\frac{1}{2}H_2O$, темп. пл. $145-147^{\circ}$, $[\alpha]_D = -101,9^{\circ}$.

Сильное двухкислотное основание, дающее хорошо кристаллизующиеся соли и диiodметилат, темп. пл. $261-262^{\circ}$. Содержит одну N -метильную группу и два третичных атома азота, один из которых не связан с метильной группой. При перегонке гейссоспермина [2] с цинковой пылью получается 3-этилпиридин, идентифицированный в виде пикрата, темп. пл. 126° .

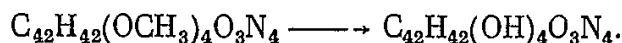
Перейрин $C_{20}H_{26}ON_2 \cdot 0,5H_2O$ — был получен Гессе из маточников от гейссоспермина в аморфном виде. Ему приписывался состав $C_{19}H_{24}ON_2$. Сероватый аморфный порошок; размягчается около 118° и плавится при 125° . Почти нерастворим в воде, легко — в спирте, эфире и хлороформе. Соли не были получены в кристаллическом виде. В 1944 г. Берто и Саркс [3] при помощи хроматографии установили, что темп. пл. очищенного основания $134-135^{\circ}$, $[\alpha]_D = +137,5^{\circ}$ (C_2H_5OH).

Веллозин — имеет состав $C_{23}H_{28}O_4N_2$. Образует твердые многогранные кристаллы, темп. пл. 189° , $[\alpha]_D = +123^{\circ}$. Почти нерастворим в воде, довольно легко — в горячем спирте, бензоле и лигроиине, очень легко — в эфире и хлороформе.

Веллозин — монокислотное основание; содержит две метоксильные группы. При нагревании с HCl или HBr переходит в аповеллоизин (белая аморфная масса, темп. пл. 60—90°)



При более длительном нагревании с HCl происходит омыление метоксильных групп, и образуется аповеллозол



При нагревании аповеллоизина с крепкой KOH образуется новое вещество — аповеллозидин, имеющий состав $C_{42}H_{54}O_6N_4$ (иглы, темп. пл. 154°), содержащий четыре метоксильные группы и дающий моноиодметилат, темп. пл. 262°.

Л и т е р а т у р а

1. A. Bertho. Schuckmann. Ber., 64, 2278 (1931).
2. A. Bertho. Ann., 509, 241 (1934).
3. A. Bertho. Sarx. Ann., 556, 22 (1944).

7. АЛКАЛОИД *ASPIDOSPERMA QUIRANDY* HASSLER

Из этого растения Флориани [1] выделил, кроме уже описанных выше аспидоспермина и аспидозамина, два новых алкалоида: квирандин и гасслерин.

Для квирандина он дает темп. пл. 218°, а для гасслерина 237°.

Л и т е р а т у р а

1. Floriani. Rev. Centro. Estud. Farm. Bioquim, 373, 423 (1935) (C., 1936, I, 3865).

8. АЛКАЛОИДЫ *PICRALIMA KLAINEANA* PIERRE

Из семян *Picralima Klaineana* Pierre, произрастающего в тропической Африке (Конго и Уганда) (местное название «акуамма») Генри [2] в 1933 г. выделил десять алкалоидов. Общее содержание колеблется в различных образцах от 3,5 до 4,8%.

Физические и химические свойства

Для разделения алкалоидов были использованы разница в растворимости в петролейном эфире и фракционированное взбалтывание с соляной кислотой, а также кристаллизация пикратов.

В результате были получены следующие алкалоиды.

Акуаммин $C_{22}H_{28}O_4N_2$ [1] — мелкие иглы из кипящего спирта, темп. пл. 255°, $[\alpha]_D = -66,7^\circ$ (C_2H_5OH). Дает хорошо кристаллизующиеся соли. Содержит одну метоксильную и одну N-метильную группы. Дает бензильное производное, темп. пл. 245° (иглы из спирта), и моноацетильное производное, темп. пл. 226°. При нагревании со спиртовым раствором KOH акуаммин превращается в акуаммингидрат, $C_{22}H_{30}O_5N_2$, который также находится в семенах.

Акуамминдин $C_{21}H_{24}O_3N_2 \cdot H_2O$ — кристаллизуется в иглах, темп. пл. 248°, $[\alpha]_D = +21^\circ$ (C_2H_5OH). Дает хорошо кристаллизующиеся соли. Содержит метоксильную и N-метильную группы. Дает ацетильное

и бензоильные производные, темп. пл. 272° , и иодметилат, темп. пл. 195° или 233° (сухой).

Акуаммин $C_{22}H_{24}O_4N_2$ — кристаллизуется в призмах, темп. пл. 160° , $[\alpha]_D = +47,9^{\circ}$ (C_2H_5OH). Дает хорошо кристаллизующиеся соли. Содержит одну метоксильную группу.

Акуамминин $C_{22}H_{26}O_3N_2$ — кристаллизуется из разбавленного спирта в желтоватых табличках; темп. пл. 125° , $[\alpha]_D = -44,4^{\circ}$ (C_2H_5OH). Дает кристаллические соли. Содержит одну метоксильную группу.

Псевдоаккуамминин $C_{22}H_{26}O_3N_2$ — кристаллизуется из разбавленного спирта в бесцветных призмах, темп. пл. 165° , $[\alpha]_D = -53,8^{\circ}$. Дает кристаллические соли. Содержит одну метоксильную и одну N-метильную группы.

Акуаменин $C_{20}H_{22}O_4N_2$ — получен только в виде пикрата, темп. пл. 225° . Содержит одну метоксильную группу.

Акуаминин, $C_{19}H_{20}O_2N_2$ — темп. пл. $177,5^{\circ}$, отличается необыкновенно высоким удельным вращением, $[\alpha]_D = -737^{\circ}$ (C_2H_5OH или $CHCl_3$). Дает хорошо кристаллизующиеся соли и иодметилат, темп. пл. 252° . Содержит одну метоксильную группу.

Псевдоаккуаминин $C_{19}H_{20}O_2N_2$ — из спирта кристаллизуется в табличках, темп. пл. $187,5^{\circ}$. Дает хлоргидрат, темп. пл. 216° , и пикрат, темп. пл. 196° . Содержит одну метоксильную группу.

Аморфные алкалоиды. А — темп. пл. 248° и В — темп. пл. 140 и 167° .

Литература

1. Clinquant. J. Pharm. Belg., 9, 187 (1927) (С., 1927, I, 2661).
2. T. Hengy, Shagr. J. Chem. Soc., 1950, 1927 (С., 1927, II, 2310); J. Chem. Soc., 2759, 1932 (С., 1933, I, 613).

9. АЛКАЛОИДЫ *HOLARRHENA ANTIDYSENTERICA* WALL.

Семена и кора этого растения, встречающегося в Индии и давно применяющегося в индусской народной медицине в качестве средства для лечения дизентерии, уже давно исследовались на содержание алкалоидов, которые были получены сначала в загрязненном виде (Гайнес в 1858 г. и Стенхоуз в 1864 г.). В 1886 г. Варнекке [1] впервые выделил в чистом виде алкалоид конессин. Он был выделен также и другими исследователями [2, 3]. Этими алкалоидами довольно много занимались главным образом индусские химики. Так, в 1932 г. С. Гхош, Н. Гхош и И. Бхосе [4] выделили два новых алкалоида курхин и курхенин. Пиллаи и Салимузаман Сиддикви [5] выделили основания, названные ими конессимином, голарриминном и голарринном, причем они считают, что курхин и курхицин Гхоша являются смесями.

В 1933 г. Берто и сотрудники [6] описали три основания — конкурхин, конессидин и курхенин, а в 1939 г. [7] было подтверждено нахождение конессина, конессидина, конкурхина, курхина, голарренина, курхицина и выделен новый алкалоид конкурхинин. Наконец, в 1946 г. [8] был выделен кристаллический глюкоалкалоид. Таким образом, в настоящее время известны 16 алкалоидов; 6 из них более изучены и описаны ранее (стр. 713).

- | | |
|------------------------------------|------------------------------------|
| 1. Курхин $C_{23}H_{38}N_2$. | 6. Голарренин $C_{24}H_{38}ON_2$. |
| 2. Курхицин $C_{20}H_{36}ON_2$. | 7. Голаррин $C_{20}H_{38}O_3N_2$. |
| 3. Курхенин $C_{21}H_{32}O_2N_2$. | 8. Конамин $C_{22}H_{36}N_2$. |
| 4. Конимин $C_{22}H_{36}N_2$. | 9. Конарримин $C_{21}H_{34}N_2$. |
| 5. Голарримин $C_{21}H_{36}ON_2$. | 10. Леттоцин $C_{17}H_{25}O_2N$. |

Физические и химические свойства

К у р х и н $C_{23}H_{38}N_2$ — кристаллизуется из эфира, темп. пл. 75° , $[\alpha]_D = +6,4^\circ$ (C_2H_5OH). Образует кристаллические соли: диiodгидрат, темп. пл. 278° (с разлож.). кислый оксалат, темп. пл. 221° , диперхлорат, темп. пл. 250° (с разлож.). При каталитическом гидрировании дает дигидрокурхин. Курхин содержит две N-метильные группы.

К у р х и ц и н $C_{20}H_{36}ON_2$ — темп. пл. 175° , $[\alpha]_D = -8,45^\circ$ (C_2H_5OH) и $-11,4$ ($CHCl_3$). Иглы из хлороформа и эфира. Дает кристаллические соли.

К у р х е н и н $C_{21}H_{32}O_2N_2$ — темп. пл. $335-336^\circ$, $[\alpha]_D = -92^\circ$, почти нерастворим в эфире. Из метилового спирта кристаллизуется в тонких листочках.

К о н и м и н $C_{22}H_{36}N_2$ — темп. пл. 130° , $[\alpha]_D = -30^\circ$ (C_2H_5OH) — дает кристаллические соли: хлоргидрат, темп. пл. $318-320^\circ$ (с разлож.), пикрат, темп. пл. $140-141^\circ$. Содержит два активных атома водорода и N-метильную группу. При метилировании переходит в конессин. Развернутая формула конимины $C_{21}H_{31}(NH)(NHCH_3)$.

Серная кислота изомеризует его до изоконимины.

Г о л а р р и м и н $C_{21}H_{36}ON_2$ — кристаллизуется из уксусноэтилового эфира в иглах. Легко растворим в хлороформе и спирте, почти нерастворим в эфире и петролейном эфире, темп. пл. 183° , $[\alpha]_D = -14,1^\circ$ ($CHCl_3$). Дает кристаллические соли: дихлоргидрат, темп. пл. 345° , бромгидрат, темп. пл. $358-360^\circ$ (с разлож.), пикрат, темп. пл. $198-200^\circ$ (с разлож.). Содержит две аминогруппы и одну гидроксильную, но не содержит ни метоксильной, ни N-метильной группы. С формальдегидом и $HCOOH$ голарримин превращается в тетра-N-метилголарримин, $C_{25}H_{44}ON_2$, темп. пл. $233-235^\circ$. С избытком хлористого бензоила в растворе пиридина дает трибензоильное производное, темп. пл. $269-270^\circ$. Голарримин содержит двойную связь.

Г о л а р р е н и н $C_{24}H_{38}ON_2$ — кристаллизуется из уксусноэтилового эфира в шелковистых иглах, темп. пл. $197-198^\circ$, $[\alpha]_D = -7,1^\circ$ ($CHCl_3$). Легко растворим в спирте и хлороформе, трудно — в ацетоне и уксусноэтиловом эфире. Кислород находится в виде гидроксильной группы, так как дает ацетильное производное.

Г о л а р р и н $C_{20}H_{38}O_3N_2$ — кристаллизуется из смеси уксусноэтилового эфира и метилового спирта, темп. пл. 240° , $[\alpha]_D = -17^\circ$ (CH_3OH). Легко растворим в спирте, трудно — в хлороформе.

К о н а м и н $C_{21}H_{31}N(CH_3)(NH_2)$ — темп. пл. 130° , $[\alpha]_D = -19^\circ$ (C_2H_5OH).

К о н а р р и м и н $C_{21}H_{34}N_2$ — в чистом виде не был получен, темп. пл. 160° и 175° (очевидно, смесь с голарриминном).

Л е т т о ц и н $C_{17}H_{25}O_2N$ — бледнокоричневый мелкокристаллический порошок, темп. пл. $350-352^\circ$. Дает кристаллический гидрат, темп. пл. 256° (с разлож.), и пикрат, темп. пл. 198° .

Л и т е р а т у р а

1. Warnocke. Arch. Pharm. (3), 26, 248, 281 (1886); Ber., 19, 60 (1886).
2. Polstorff. Ber., 19, 78, 1682 (1886).
3. Puman. J. Chem. Soc., 115, 163 (1919).
4. Ghosh. Arch. Pharm., 270, 100 (1932) (C., 1932, II, 2729).
5. Siddiqui. J. Indian. Chem. Soc., 9, 553 (1932) (C., 1933, I, 2122, II, 283, 787; 1934, II, 1791; 1935, II, 856).
6. A. Bertho и др. Ber., 66, 786 (1933).
7. A. Bertho. Arch. Pharm. 277, 237 (1939).
8. Irani, Curr. Sci. (India), 15, 229 (1946).

10. АЛКАЛОИДЫ ВИДОВ БАРВИНКА *VINCA* L.Барвинок опушенный — *Vinca pubescens* L.

Из этого растения (собранного около г. Гагры на Черноморском побережье) А. П. Орехов, Е. А. Гуревич и С. С. Норкина [1] в 1934 г. выделили два алкалоида: винин и пубесцин.

Физические свойства

Винин $C_{19}H_{26}O_4N_2$ — кристаллизуется в тонких бесцветных иглах, темп. пл. $211,5-213^\circ$, $[\alpha]_D = -70,12^\circ$ (C_2H_5OH).

Пубесцин $C_{20}H_{26}O_4N_2$ — кристаллизуется из спирта в золотисто-желтых иглах, темп. пл. $227-228^\circ$, $[\alpha]_D = -134,2^\circ$ (C_2H_5OH).

Л и т е р а т у р а

1. А. П. Орехов, Е. А. Гуревич, С. С. Норкина. Хим. фарм. пром. 4, 9 (1931). Arch. Pharm., 272, 70 (1934) (С., 1934, I, 2436).

Барвинок малый — *Vinca minor* L.

Из барвинка малого, собранного под Москвой, Е. С. Заболотной [1] выделен кристаллический алкалоид минорин.

Физические свойства

Минорин $C_{22}H_{26}O_3N_2$ — темп. пл. $223-224^\circ$; $[\alpha]_D = -8,4^\circ$ ($CHCl_3$). Минорин довольно трудно растворяется в спирте, эфире, ацетоне, хорошо — в хлороформе, в воде и бензоле нерастворим. Дает кристаллический хлоргидрат, темп. пл. $227-228^\circ$ (с разлож.). Минорин — многокислотное основание.

Л и т е р а т у р а

1. Е. С. Заболотная. Тр. ВИЛАРА, 29 (1950).

11. АЛКАЛОИДЫ *GONIOMA* КАМАССИ Е. МЕУ

Из коры *Gonioma Kamassi* Е. Меу (сем. кутровых — *Aprocynaceae*) Шлит-лери Гелерт [1], в 1951 г. выделили кристаллический алкалоид камассин.

Физические и химические свойства

Камассин $C_{19}H_{26}N_2$ плавится при $143-144^\circ$, $[\alpha]_D = -99^\circ$ ($CHCl_3$); довольно слабое основание, не содержит N-метильной группы, один атом азота вторичный; с минеральными кислотами не дает солей, образует кристаллический пикрат, темп. пл. $178-179^\circ$.

Спектр поглощения позволяет предположить, что в молекуле камассина имеется индол. При гидрировании камассин поглощает четыре молекулы H_2 , при этом, вероятно, гидрируется индольное ядро, но кристаллических веществ не было получено. В последнее время установлена идентичность камассина с квебрахином [2].

Л и т е р а т у р а

1. E. Schlittler, E. Gellert. Helv. Chim. Acta, 34, 920 (1951).
2. E. Gellert, B. Witkop. Helv. Chim. Acta, 35, 114 (1952).

XXXVII. СЕМЕЙСТВО ЛАСТОЧНИКОВЫЕ — *ASCLEPIADACEAE*

1. АЛКАЛОИДЫ *TYLOPHORA ASTHMATICA* WIGT AND ARN.

Из этого индийского растения Ратнагирисваран и Венкаташалан [1] в 1935 г. выделили два алкалоида: тилофторин и тилофориин.

Физические и химические свойства

Тилофторин $C_{24}H_{27}O_4N$ — темп. пл. $273-275^\circ$, $[\alpha]_D = -15,8^\circ$ ($CHCl_3$); кристаллизуется из бензола с одной молекулой растворителя; темп. пл. $284-285^\circ$. Легко растворим в хлороформе, трудно — в спирте, этилацетате, ацетоне и бензоле; нерастворим в эфире. Окрашивается на свету в желтый цвет. Содержит три метоксильные группы. Дает ряд кристаллических солей.

Тилофориин $C_{23}H_{27}O_4N$ — темп. пл. $232-233^\circ$. Содержит три метоксильные группы; дает ряд кристаллических солей.

Литература

1. A. Ratnagiriswaran. Venkatachalam Indian. J. med. Res., 22, 433 (1935) (С., 1935, II, 2958).

XXXVIII. СЕМЕЙСТВО ВЬЮНКОВЫЕ — *CONVOLVULACEAE*

1. АЛКАЛОИД *CONVOLVULUS PLURICAULIS* CHOIS.

Из многолетней травы был выделен алкалоид санкпуспин [1].

Физические свойства

Санкпуспин $C_{17}H_{23}O_3N$ — темп. пл. $162-164^\circ$. Дает кристаллические соли: пикрат, хлороплатинат и хлораурат.

Литература

1. Basu, Dandiyā. J. Am. Pharm. Ass., 37, 27 (1948).

XXXIX. СЕМЕЙСТВО ВЕРБЕНОВЫЕ — *VERBENACEAE*

1. АЛКАЛОИД *PREMNA INTEGRIFOLIA* LINN.

Из коры этого растения выделено два аморфных алкалоида [1]: ганиарин и премнин.

Физические свойства

Ганиарин — выделен в виде хлороплатината, темп. пл. $239-241^\circ$.

Премнин $C_{14}H_{15}ON$ — темп. пл. 82° . Дает кристаллические соли: хлоргидрат, темп. пл. $241-243^\circ$, пикрат, темп. пл. $98-101^\circ$ (с разлож.), и хлороплатинат, темп. пл. $254-256^\circ$.

Литература

1. Basu, Dandiyā. J. Am. Pharm. Ass., 36, 389 (1947).

2. АЛКАЛОИД АВРААМОВОГО ДЕРЕВА — *VITEX NEGUNDO* LINN.

Из листьев этого растения выделен алкалоид **нишиндин** [1].

Физические и химические свойства

Нишиндин $C_{15}H_{21}ON$, темп. пл. 266° . Дает следующие соли: тартрат, темп. пл. 238° , хлоргидрат, темп. пл. $198-200^{\circ}$, сульфат, темп. пл. $210-212^{\circ}$. При окислении $KMnO_4$ алкалоид дает хинолинкарбоновую кислоту; при сплавлении с поташом дает хинолин.

Л и т е р а т у р а

1. Basu, Lamsal, Quart. J. Pharm. Pharmacol., 20, 136 (1947).

XL. СЕМЕЙСТВО ПАСЛЕНОВЫЕ — *SOLANACEAE*

1. АЛКАЛОИД *WITHANIA SOMNIFERA* DINAL

Это растение встречается на юге Европы, в Южной Африке и особенно обильно в Бенгалии, где оно имеет довольно обширное применение в народной медицине. Пауэр и Салуэй [1] в 1911 г. выделили из него аморфный алкалоид. Маджумдар и Гуха в 1933 г. нашли одно кристаллическое и два аморфных основания, которым не было дано названия.

Кристаллическое основание имеет состав $C_{12}H_{16}N_2$. Кристаллизуется из спирта в листочках, темп. пл. $114-115^{\circ}$. Дает хлораурат, темп. пл. $125-126^{\circ}$.

Кроме того, выделено два аморфных основания (одно из них имеет темп. пл. около 105°), состав которых не установлен.

Л и т е р а т у р а

1. Power, Salway. J. Chem. Soc., 99, 490 (1911).

XLI. СЕМЕЙСТВО ПОРИЧНИКОВЫЕ — *SCROPHULARIACEAE*

1. АЛКАЛОИД *MONNIERA CUNEIFOLIA* MICHX. (*HERPESTIS MONNIERA* HB. et K.)

Из этого растения выделен кристаллический алкалоид **герпестин** [1,2].

Герпестин $C_{34}H_{46}O_6N_2$, темп. пл. $116-118^{\circ}$, двухкислотное основание. Дает кристаллические соли.

Л и т е р а т у р а

1. Basu, Walia. Indian. J. Pharm. 6, 85, 91 (1944).
2. Basu, Pabrai. Quart. J. Pharm. Pharmacol., 20, 137 (1947).

XLII. СЕМЕЙСТВО АКАНТОВЫЕ — *ACANTHACEAE*

1. АЛКАЛОИД *ASTERACANTHA LONGIFOLIA* NESS:

Из этого растения выделен алкалоид состава $C_{10}H_{12}O_3N_4$ [1], темп. пл. $216-217^{\circ}$; он образует оксалат, темп. пл. $221-222^{\circ}$, и сульфат, темп. пл. $210-211^{\circ}$. Возможно, что он представляет собой пуриновое основание.

Л и т е р а т у р а

1. Basu, Lal, Charma. Quart. J. Pharm. Pharmacol., 20, 38 (1947).

XLIII. СЕМЕЙСТВО МАРЕНОВЫЕ — RUBIACEAE

1. АЛКАЛОИДЫ *HEDYOTIS AURICULARIA* L.

Корни этого индийского растения содержат 0,12—0,28% смеси оснований, из которой были выделены алкалоиды гедидотин [1] и в небольшом количестве аурикулярин [2]. Кроме того, было выделено третье основание, гидрид которого имеет темп. пл. 215—220° (с разлож.).

Физические и химические свойства

Гедидотин $C_{16}H_{22}O_3N_2$ — свободное основание, представляет собой аморфный, желтый порошок. Соли (хлоргидрат, хлораурат, пикрат и др.) были получены в кристаллическом виде. Хлоргидрат $C_{16}H_{22}O_3N_2 \cdot HCl$.

Кристаллизуется из смеси CH_3OH и эфира в желтых табличках, темп. пл. 245°. Нитрат, темп. пл. 252° (с разлож.). Пикрат — желтые призмы, темп. пл. 265°. Тетрахлориодид, $C_{16}H_{22}O_3N_2 \cdot I \cdot Cl_4$; светложелтые кристаллы, темп. пл. 167—170° (с разлож.). Гедидотин, таким образом, одноокислотное основание. Не содержит метоксильных групп.

Аурикулярин, $C_{42}H_{55}ON_5 \cdot H_2O$ — темп. пл. 201° (с разлож.). Дает соли: оксалат, темп. пл. 230° (с разлож.), и пикрат, темп. пл. 217—218°.

Л и т е р а т у р а

1. Dey, Lakshminarayana. Arch. Pharm., 271, 485 (1933).
2. Ratnagiriswara. J. Indian. Chem. Soc., 19, 389 (1942).

2. АЛКАЛОИДЫ ВИДОВ *MITRAGYNA* И *OUROUPARIA*

Из различных видов, встречающихся в Африке, а именно:

Mitragyna speciosa Korth., *M. diversifolia* Hook., *M. macrophylla* Hiern., *M. inermis* Kuntze., *M. parvifolia* Korth., *M. rotundifolia* (Roxb.) Kuntze [2], *M. stipulosa* Kuntze, *Ourouparia rincophylla* Mats и *O. formosana* Mats, было выделено шесть алкалоидов [1—3]:

1. Митрагинин $C_{22}H_{30}O_4N_2$.
2. Митраверсин $C_{22}H_{26}O_4N_2$.
3. Митраспектин $C_{28}H_{36}O_5N_2$.
4. Ринкофиллин (митринермин) $C_{22}H_{28}O_4N_2$.
5. Ротундифоллин $C_{22}H_{26}O_5N_2$.
6. Митрагинол $C_{23}H_{30}O_5N_2$.

Более подробно изучены митрагинин, ринкофиллин и ротундифоллин.

Физические и химические свойства

Митрагинин $C_{22}H_{30}O_4N_2$ — аморфное вещество, темп. кип. 230—240 (5 мм), темп. пл. 105—115°. Дает кристаллические соли: пикрат, темп. пл. 217—223°, хлоргидрат, темп. пл. 243°. Содержит две метоксильные и одну ацетильную группы. Формула митрагинина может быть развернута в виде $C_{18}H_{21}N_2(ONH_3)(OC(=O)CH_3)$.

Митраверсин $C_{22}H_{26}O_4N_2$ — темп. пл. 237° — кристаллическое вещество, содержит две метоксильные и одну гидроксильную группы. Частично развернутая формула его: $C_{20}H_{19}ON_2(ONH_3)_2OH$.

М и т р а с п е ц и н $C_{28}H_{36}O_5N_2$ — темп. пл. $244-245^\circ$, $[\alpha]_D = -59,5^\circ$. Содержит три метоксильные группы.

Р и н к о ф и л л и н $C_{22}H_{28}O_4N_2$ [1] — оказался идентичным с алкалоидом митринермином, выделенным из *Mytragyna* sp. Кристаллизуется из ацетона в бесцветных призмах, темп. пл. $208-209^\circ$, $[\alpha]_D = -14,5^\circ$. Содержит метоксильную и ацетильную группы. Формулу ринкофиллина можно развернуть в таком виде: $C_{19}H_{22}N_2(ONH_3)(OCOCH_3)$.

Р о т у н д и ф о л л и н $C_{22}H_{26}O_5N_2$ — темп. пл. $233-234^\circ$, $[\alpha] = +124^\circ$. Содержит одну метоксильную и одну ацетоксильную группы.

Все эти основания монокислотные. Второй атом азота ротундифоллина не основной, и предполагают, что он находится в индольном кольце. В ринкофиллине азот вторичный; образует ацетильное производное. Все три основания при омылении щелочью дают аморфные кислоты.

Р и н к о ф и л л и н — дает ринкофилловую кислоту $C_{21}H_{26}O_4N_2$, темп. пл. 150° (с разлож.), которая с диазометаном дает изоринкофиллин. При перегонке ринкофилловой кислоты с известью получается нейтральное вещество $C_{10}H_9ON$, темп. пл. $182-184^\circ$, возможно — метилкарбостирил.

Р о т у н д и ф о л л и н — дает при омылении ротундифоловую кислоту $C_{21}H_{24}O_5N_2$, которая при декарбоксилировании переходит в основание $C_{20}H_{24}O_3N_3$.

М и т р а г и н и н — при нагревании с КОН в растворе метилового спирта соединяется с молекулой CH_3OH и дает соединение $C_{23}H_{34}O_5N_2$, которое содержит четыре метоксильные группы и при дальнейшем нагревании превращается в монокарбоновую кислоту $C_{21}H_{28}O_4N_2$, содержащую две метоксильные группы. При окислении митрагинина $KMnO_4$ получаются уксусная и щавелевая кислоты. При перегонке с цинковой пылью образуется продукт глубокого распада митрагинина — основание $C_{14}H_{14}ON_2$, темп. пл. $115-120^\circ$. Оно содержит метоксильную, N-метильную и активную метиленовую группы, образует п-нитробензилиденное производное, темп. пл. 255° .

М и т р а г и н о л $C_{23}H_{30}O_5N_2$ — было доказано, что его метиловый эфир идентичен с дигидроротундифоллином.

Л и т е р а т у р а

1. Raymond - Hamet C. r., 199, 587 (1934) (C., 1934, II, 3969). J. Pharm., 126 [(8) 20]. 577 (C., 1935, I, 3957).
2. Barger, Dyer, Sargent. J. Org. Chem., 4, 418 (1939).
3. Cook, Badger, Ongley. J. Chem. Soc., 867 (1950).

3. АЛКАЛОИДЫ ВИДОВ *ADINA RUBROSTIPULATA* K. SCHUMANN И *OUBOUPARIA FORMOSANA* MATS.

Из этих видов выделены следующие алкалоиды [1,2].

М и т р а ф и л л и н $C_{21}H_{26}O_4N_2$ — темп. пл. 270° , $[\alpha]_D = -9,84^\circ$. Содержит одну метоксильную группу.

Ф о р м о з а н и н $C_{21}H_{24(26)}O_4N_2$ — темп. пл. $202-218^\circ$, $[\alpha]_D = +91,3^\circ$. Содержит одну метоксильную группу.

Л и т е р а т у р а

1. Raymond - Hamet. C. r., 203, 1383 (C., 1937, I, 2611).
2. Michiels. J. Pharmac. Belgique, 17, 1049 (C., 1936, I, 4735).

4. АЛКАЛОИД *HYMENODICTYON EXCELSUM* (WALL.) ROXB.

Из коры этого индийского растения, применяющегося в народной медицине для лечения малярии, Нэйлор [1] в 1883 г. выделил алкалоид *г и м е н о д и к т и н*, имеющий состав $C_{23}H_{40}N_2$. Игольчатые кристаллы, темп. пл. 66° . Нерастворим в воде, легко растворим в органических растворителях. Двукислотное, двутретичное основание.

Л и т е р а т у р а

1. W. Naylor. Pharm. J., (3), 14, 311 (1883); 15, 195 (1884).

5. АЛКАЛОИД *UNCARIA KAWAKAMI* HAYATA.

Стебли и листья этого японского растения содержат, по Кондо и Ошима [1], алкалоид *г а н а д а м и н* $C_{21}H_{24}O_4N_2$.

Физические и химические свойства

Ганадамин $C_{21}H_{24}O_4N_2$. Кристаллы, темп. пл. 187° , $[\alpha]_D = -123,7^\circ$. Не содержит N-метильной группы, содержит одну метоксильную и одну гидроксильную группы. Двутретичное основание. Нерастворим в щелочах. При нагревании со щелочами происходит омыление с отщеплением CH_3OH и образованием аминокислоты $C_{20}H_{22}O_4N_2$. Формула ганадамина может быть, таким образом, развернута в виде: $C_{18}H_{20}O(COOCH_3)(OH)(\equiv N)_2$.

Л и т е р а т у р а

1. Kondo Oshima. J. Pharm. Soc. Japan., 52, 63 (1932); (C., 1932 II, 2832).

6. АЛКАЛОИД *LEPTACTINA SENEGAMBICA*

Из коры и корней этого растения выделено несколько алкалоидов (содержание около 1%), среди которых получен *л е п т а к т и н и н* [1].

Физические свойства

Лептактинин, темп. пл. $264-266^\circ$. Дает соли: пикрат, темп. пл. 258° (с разлож.), пикролонат, темп. пл. 196° , и стифнат, темп. пл. $240-242^\circ$. Дает цветные реакции на индол.

Л и т е р а т у р а

1. Paris, Bouquet. Ann. Pharm. fran., 4, 233 (1946).

7. ПОБОЧНЫЕ АЛКАЛОИДЫ ВИДОВ *CINCHONA* И *REMIJA*А. Конхинамин $C_{19}H_{24}O_2N_2$

Конхинамин встречается вместе с хинамином в коре *Cinchona succirubra* Rav. и был открыт Гессе в 1877 г. Конхинамин кристаллизуется из спирта, темп. пл. 123° , $\alpha_D = +204^\circ$. Легко растворим в органических растворителях. Дает ряд хорошо кристаллизующихся солей, из которых оксалат трудно растворим и может служить для очистки.

Химические свойства очень мало изучены.

Б. Арицин $C_{23}H_{26}O_4N_2$

Арицин был найден Пельтье и Корриолем в так называемой коре «куско» *Cinchona pubescens* Vahl., а также в *Cinchona cuprea* (Гессе). Кристаллизуется в виде призм, темп. пл. 188° , $\alpha_D = -58,3^\circ$ (в спиртовом растворе); в кислом растворе неактивен. Хлоргидрат и ацетат нерастворимы в воде.

Химические свойства почти не изучены.

В. Кускониин $C_{23}H_{26}O_4N_2 + 2H_2O$

Находится вместе с арицином в *Cinchona pubescens* Vahl.

Кристаллизуется в призмах, темп. пл. 110° , $\alpha_D = -54,3^\circ$ (C_2H_5OH).

К у с к о н и д и н — аморфное основание.

К у с к а м и н — призмы, темп. пл. 218° .

Г. Диконхинин $C_{40}H_{46}O_3N_4$

Это вещество находится во всех видах хинной корки. Оно — главная составная часть так называемого «хиноидина», который представляет собой смесь различных аморфных алкалоидов, скопляющихся в маточниках после отделения кристаллического хининсульфата. Аморфная масса. Очень мало изучен.

Д. Парицин $C_{16}H_{18}ON_2 + \frac{1}{2}H_2O$

Выделен Гессе из *Cinchona succirubra* Pav., а также из *Remijia Purdieana* Wedd. Аморфное вещество, темп. пл. 130° . Оптически неактивен.

Е. Дицинхонин $C_{38}H_{44}O_2N_4$

Выделен Гессе из *Cinchona rosulenta* Nov. и *Cinchona succirubra* Pav. Аморфное вещество, темп. пл. 40° , $[\alpha]_D = +65,6^\circ$ (C_2H_5OH). Дает кристаллический хлоргидрат.

Ж. Хаирамин $C_{22}H_{26}O_4N_2 + H_2O$

Выделен из *Remijia Purdieana* Wedd. Кристаллизуется в иглах или призмах, темп. пл. 140° , безводное основание, плавится при 233° , $[\alpha]_D = +100^\circ$ (C_2H_5OH).

Относительно химических свойств почти ничего неизвестно.

З. Хаирамидин $C_{22}H_{26}O_4N_2 + H_2O$

Выделен из *Remijia Purdieana*. Аморфное вещество, темп. пл. $126-128^\circ$, $[\alpha]_D = +7,3^\circ$ (C_2H_5OH).

И. Конхаирамин $C_{22}H_{26}O_4N_2 + H_2O$

Выделен Гессе в 1884 г. из *Remijia Purdieana*. Темп. пл. (безводного) 120° , $[\alpha]_D = -68,4^\circ$ (в спиртовом растворе).

К. Конхаирамидин $C_{22}H_{26}O_4N_2 + H_2O$

Выделен Гессе из *Remijia Purdieana*. Темп. пл. $114-115^\circ$ (безводного); $[\alpha]_D = -60^\circ$ (в спиртовом растворе).

О химических свойствах почти ничего неизвестно.

Л. Конкусонин $C_{23}H_{26}O_4N_2 + H_2O$

Выделен из коры *Remijia Purdieana*.

Кристаллизуется в моноклинических иглах, темп. пл. 206—208°, $[\alpha]_D = +19,34^\circ$ (C_2H_5OH). Дает аморфные соли. Трудно растворим в холодном спирте; легко растворим в хлороформе. Содержит две метоксильные группы. Очень мало изучен химически.

XLIV. СЕМЕЙСТВО COFFEOIDEAE

1. АЛКАЛОИД *PALISCOUREA RIGIDA*. Н. В. К.

Выделен кристаллический алкалоид да у р а д и н [1], темп. пл. 235°.

Л и т е р а т у р а

1. S a n t e r s o n. Arch. Pharm. 235, 143 (1897).

XLV. СЕМЕЙСТВО ПОДОРОЖНИКОВЫЕ — PLANTAGINACEAE

1. АЛКАЛОИДЫ ПОДОРОЖНИКА ИНДИЙСКОГО (ПЕСЧАНОГО) —
PLANTAGO INDICO L.

Из коры этого растения А. В. Данилова и Р. А. Коновалова [1] в 1949 г. выделили три алкалоида: кристаллический алкалоид плантагонин и два жидких основания — индиканин и индикамин. Это растение — первый и пока единственный алкалоидоносный представитель семейства подорожниковых.

Физические и химические свойства

П л а н т а г о н и н $C_{10}H_{11}O_2N$ — кристаллизуется из ацетона, темп. пл. 218—220° (с разлож.); $[\alpha]_D = +30,8^\circ$ (н. HCl). Дает пикрат, темп. пл. 159—160°, хлоргидрат, темп. пл. 151—152°, и подметилат, темп. пл. 208—210° (с разлож.). Растворим при нагревании в этилацетате, хлороформе и ацетоне. Трудно растворим в воде, эфире, нерастворим в бензоле. Не содержит метоксильной и метилимидной групп.

Один атом кислорода плантагонина находится в виде гидроксильной группы, функции второго атома кислорода не установлены.

И н д и к а н и н и и н д и к а м и н — жидкие основания, светло-желтого цвета; перегоняются с парами воды, на воздухе темнеют.

И н д и к а н и н $C_{11}H_{11}ON$ — перегоняется при 90—92° в вакууме (0,5 мм); дает кристаллический пикрат, темп. пл. 151—153°.

И н д и к а м и н $C_{14}H_{23}ON$ — темп. кип. 80—90° (при 0,5 мм), дает кристаллический пикрат, темп. пл. 127—129°.

Л и т е р а т у р а

1. А. В. Д а н и л о в а, Р. А. К о н о в а л о в а. Журн. общ. химии, 22, 2237 (1952).

XLVI. СЕМЕЙСТВО ВАЛЕРЬЯНОВЫЕ — *VALERIANACEAE*

1. АЛКАЛОИДЫ ВАЛЕРЬЯНЫ ЛЕКАРСТВЕННОЙ — *VALERIANA OFFICINALIS* L.

Из корней этого вида выделены следующие основания: х а т и н и н в виде хлоргидрата, темп. пл. 115° , пикрат, темп. пл. $97-98^{\circ}$, в а л е р и н (не охарактеризован), производное пиридина $C_{10}H_{15}N$ [1] и 2-ацетилпиррол [1,2].

Л и т е р а т у р а

1. А. Е. Ч и ч и б а б и н, М. П. О п а р и п а. Докл. ДАН СССР, 119 (1934).
2. Chevalier. С. г., 144, 154 (1907).

XLVII. СЕМЕЙСТВО ТЫКВЕННЫЕ — *CUCURBITACEAE*

1. АЛКАЛОИД — *МОМОРДИСА СНАРАНТИА* L.

Из этого растения выделено два алкалоида [1], из которых один назван м о м о р д и ц и н о м. Этот алкалоид не изучен.

Л и т е р а т у р а

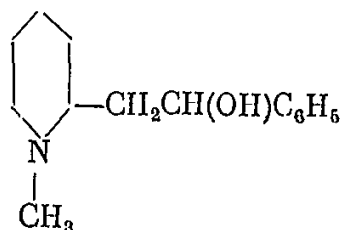
1. R i v e r a. Amer J. Pharm., 113, 281 (1941).

XLVIII. СЕМЕЙСТВО КОЛОКОЛЬЧИКОВЫЕ — *SAMBRANULACEAE*

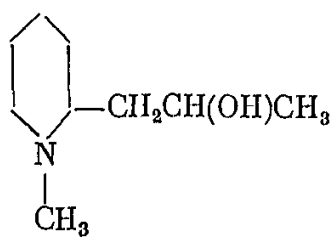
1. АЛКАЛОИДЫ ВИДОВ ЛОБЕЛИИ — *LOBELIA*

А. Побочные алкалоиды лобелии одутлой — *Lobelia inflata* L.

Из лобелии одутлой — *Lobelia inflata* Виланд [1] в 1939 г. выделил в малых количествах основание состава $C_{19}H_{26}O_3N_2$, темп. пл. 232° . Получены его соли: хлоргидрат, темп. пл. $299-300^{\circ}$, иодгидрат, темп. пл. 279° , и перхлорат, темп. пл. $254-255^{\circ}$. Кроме того, в том же растении найдено основание $C_9H_{19}ON$, темп. пл. $85-87^{\circ}$, и два изомерных основания состава $C_{14}H_{21}ON$, темп. пл. 103 и 81° . При осторожном окислении основание $C_{14}H_{21}ON$ переходит в кетон $C_{14}H_{19}ON$, при энергичном окислении получают бензойная кислота и кислота $C_7H_{13}O_2N$, темп. пл. 235° . Предполагают, что последняя — стереоизомер N-метилпиперидин- α -карбоновой кислоты. Для этого основания предложено строение



Для основания $C_9H_{19}ON$ предложено строение



Обе предложенные формулы экспериментально недостаточно обоснованы.

Б. Алкалоид лобелии красной — *L. cardinalis* L.

Из этого растения Манске [2] в 1938 г. выделил один алкалоид — л о б и н а л и н.

Физические свойства

Лобиналин $C_{28}H_{38}ON_2$ кристаллизуется из эфира в виде призм, темп. пл. $94-95^\circ$, $[\alpha]_D = +22,3^\circ$ ($CHCl_3$). Дает монохлоргидрат с $1.5H_2O$, кристаллизуется из хлороформа и ацетона в иглах, темп. пл. 200° . Отличается от всех алкалоидов лобелии своей эмпирической формулой.

2. АЛКАЛОИД *ISOTOMA LONGIFLORA* PRESL.

Из этого растения Плутге [3] в 1893 г. выделил аморфное, смолистое основание, названное и з о т о м и н о м. По своим фармакологическим свойствам он приближается к лобелину [4].

Isotoma является, кроме *Lobelia*, единственным алкалоидоносным растением семейства *Campanulaceae*.

Л и т е р а т у р а

1. H. Wieland и др. Ann., 540, 103 (1939).
2. R. Manske. Canad. J. Res., B 16, 445 (1938).
3. P. Plugge. Arch. Exp. Path. u. Pharm., 32, 266 (1893).
4. Sanchez. Rev. Med. exptl., 4, 284 (1945); C. A., 42, 1350 (1948).

XLIX. СЕМЕЙСТВО СЛОЖНОЦВЕТНЫЕ — COMPOSITAE

1. АЛКАЛОИДЫ ВИДОВ КРЕСТОВНИКА — *SENECIO*

Род *Senecio* — весьма распространенный по всему земному шару и имеет очень большое число видов, из которых многие встречаются и в пределах СССР. Эти растения еще в древние времена были известны как целебные и применялись при самых разнообразных заболеваниях.

А. Крестовник Фукса — *Senecio Fuchsii* Gmel.

Из этого европейского вида Мюллер [1] в 1924 г. выделил алкалоид ф у к с и с е н е ц и о н и н $C_{12}H_{21}O_3N$, растворим в теплой воде, водный раствор имеет щелочную реакцию, и второе основание $C_9H_{15}O_2N$. Физические их свойства не приведены.

Б. Крестовник лесной — *Senecio silvaticus* L.

Из этого европейского вида в 1929 г. выделены алкалоид с и л ь в а с е н е ц и н состава $C_{12}H_{21}O_4N$ и основание $C_{13}H_{21}O_4N$ [2], которое дает кристаллический хлоргидрат. Свойства их не описаны.

В. Крестовник луговой — *Senecio Jacobaea* L.

Из этого вида, растущего в Европе и Северной Америке, Барджер и Блекки [3] в 1937 г. выделили алкалоид я к о н и н $C_{18}H_{25}O_8N \cdot H_2O$, темп. пл. 146° .

Л и т е р а т у р а

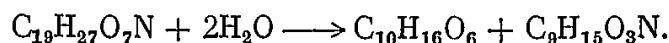
1. Müller. Heil u. Hewurz-Pflanzen (1924).
2. Blackie. Pharm. J., 138, 102 (1937).
3. G. Barger, Blackie. J. Chem. Soc., 584 (1937).

Г. Крестовник Отонна — *Senecio Othonnae* M. B.

Из этого закавказского вида Е. С. Жданович и Г. П. Меньшиков [1] в 1941 г. выделили алкалоид отосенин (содержание его в наземной части не превышает 0,07%). В 1949 г. отосенин был выделен А. В. Даниловой и Р. А. Коноваловой из *S. renardii*.

Физические и химические свойства

Отосенин $C_{19}H_{27}O_7N$ кристаллизуется из спирта в призмах, темп. пл. $221-222^\circ$ (с разлож.); $[\alpha]_D = -25,2^\circ$ ($CHCl_3$). Легко растворим в воде и хлороформе, трудно — в спирте и ацетоне и почти нерастворим в эфире. Дает кристаллический пикрат, темп. пл. $233-235^\circ$. Содержит две гидроксильные и одну N-метильную группы. Отосенин имеет характер сложного эфира и распадается при нагревании с едким баритом на кристаллическую кислоту $C_{10}H_{16}O_6$, кристаллический аминспирт не удается выделить, так как он сильно осмоляется. При гидролизе в кислой среде получается аминспирт в виде хлоргидрата состава $C_9H_{15}O_8N \cdot HCl$, названный отонецином, и вещество нейтрального характера $C_{10}H_{13}O_4Cl$. Гидролиз отосенина можно выразить следующей схемой:



Полученная кислота плавится при $180-182^\circ$, $[\alpha]_D = +30,6^\circ$. Эти свойства кислоты совпадают с яконоединовой кислотой, полученной при гидролизе якобина. Отонецин — ненасыщенное вещество и при каталитическом гидрировании поглощает две молекулы водорода, при этом получается жидкое основание состава $C_9H_{17}O_2N$, которое содержит одну гидроксильную и одну карбонильную группы. Таким образом, при гидрировании отонецина одна молекула водорода присоединяется к двойной связи, и, кроме того, происходит замена гидроксильной группы на водород.

Так как отонецин содержит N-метильную группу, можно предположить в его молекуле один цикл, тогда как большинство алкалоидов разных видов *Senecio* имеют в своей молекуле бициклическую систему.

Л и т е р а т у р а

1. Е. С. Жданович, Г. П. Меньшиков. Журн. общ. химии, 11, 335 (1941).

Д. Крестовник Ренара — *Senecio Renardii* C. Winkl.

Из надземных частей этого растения, произрастающего в Средней Азии на склоне Гиссарского хребта (Таджикистан), А. В. Данилова и Р. А. Коновалова [1—3] в 1948 г. выделили четыре алкалоида: сенецифиллин, отосенин [3, 4], ренардин и основание 4. Содержание алкалоидов в этом растении — 0,16%.

Физические и химические свойства

Ренардин $C_{18}H_{25}O_5N$ — кристаллизуется из ацетона и спирта в пластинках, темп. пл. $192-193^\circ$, $[\alpha]_D = -2,3^\circ$. Легко растворим в этилацетате, труднее — в воде, ацетоне и эфире. Образует кристаллический

пикрат, темп. пл. $219-220^\circ$, и битартрат, темп. пл. $192-193^\circ$. Содержит метиламидную группу, чем отличается от большинства алкалоидов, выделенных из разных видов *Senecio*. Образует иодметилат, что указывает на третичный характер азота, имеет явно ненасыщенный характер. Ренардин, подобно другим алкалоидам, выделенным из разных видов *Senecio*, имеет характер сложного эфира. При нагревании со щелочами распадается на кислоту состава $C_{10}H_{16}O_5$, темп. пл. $148-150^\circ$, $[\alpha]_D = -8^\circ$. Последняя при нагревании с соляной кислотой переходит в лактонокислоту, темп. пл. $150-152^\circ$, $[\alpha]_D = +43^\circ$. Полученная кислота тождественна сенецианиновой кислоте, образовавшейся при гидролизе сенеционина и платифиллина (см. стр. 51). Второй осколок, аминоспирт, полученный при гидролизе ренардина, не удалось очистить.

Ренардин дает положительную реакцию на пиррол, содержит N-метильную группу, возможно, что он является, подобно отосенину, моноциклическим основанием — производным метилпирролидина.

О с н о в а н и е 4 — выделено в очень малом количестве. Кристаллизуется из ацетона, темп. пл. $176-178^\circ$. Легко растворяется в спирте, эфире и петролейном эфире. Образует кристаллический перхлорат, не имеющий четкой температуры плавления.

Л и т е р а т у р а

1. А. В. Д а н и л о в а, Р. А. К о н о в а л о в а. Журн. общ. химии, 20, 1921 (1950).
2. Р. А. К о н о в а л о в а, А. П. О р е х о в. Журн. общ. химии, 8, 273, 391, 396 (1938).
3. Р. А. К о н о в а л о в а, А. В. Д а н и л о в а. Журн. общ. химии, 18, 1198 (1948).
4. Е. С. Ж д а н о в и ч, Г. П. М е н ь ш и к о в. Журн. общ. химии, 11, 835 (1941).

Е. *Senecio saracenicus*

Из этого вида выделено два неназванных основания [1]: $C_8H_{13}ON$, дает кристаллический пикрат и иодметилат, и $C_{13}H_{21}O_3N$, образует кристаллический хлораурат.

Л и т е р а т у р а

1. B l a c k i e. Pharm. J., 138, 102 (1937).

Ж. *Senecio spartioides*

Из этого вида выделен алкалоид с п а р т и о и д и н состава $C_{18}H_{23}O_5N$ [1], темп. пл. 178° . Дает иодметилат, темп. пл. 239° .

Л и т е р а т у р а

1. R. M a n s k e. Canad. J. Res., B 17, 1 (1939).

З. *Senecio mikanoides* Walp.

Из этого вида в 1936 г. было выделено [1] аморфное основание м и к а п о и д и н $C_{21}H_{29}O_6N$.

При гидролизе оно дает м и к а н е ц и н состава $C_8H_{15}O_2N$, пикрат которого плавится при 186° , возможно платинецин и миканециновую кислоту $C_{13}H_{16}O_5$, темп. пл. 240° .

Л и т е р а т у р а

1. R. M a n s k e. Canad. J. Res., B 14, 6 (1936).

II. Крестовник полевой—*Senecio campestris* D. C.

В этом растении в 1937 г. найден алкалоид кампестрин $C_{13}H_{19}O_3N$, темп. пл. 93° [1].

Л и т е р а т у р а

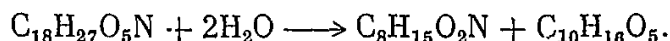
1. Blackie. Pharm. J., 138, 102 (1937).

2. АЛКАЛОИД КАКАЛИИ КОПЬЕВИДНОЙ—*SACALIA HASTATA* L.

Из этого растения, произрастающего на Урале и Сибири, В. С. Коновалов и Г. П. Меньшиков [1] в 1945 г. выделили алкалоид хастацин.

Физические и химические свойства

Хастацин $C_{18}H_{27}O_5N$ — изомер платифиллина. Кристаллизуется из спирта в виде крупных призм, темп. пл. $170—171^\circ$, $[\alpha]_D = -70,3^\circ$ ($CHCl_3$). Довольно хорошо растворим в спирте, хлороформе и ацетоне, почти нерастворим в эфире. Хастацин — сильное основание. При нагревании со щелочами распадается на аминоспирт, названный хастанецином состава $C_8H_{15}O_2N$, и хастанециновую кислоту $C_{10}H_{16}O_5$



Хастанецин — имеет насыщенный характер, плавится при $113—114^\circ$, содержит две гидроксильные группы. Хастанециновая кислота плавится при $148—149^\circ$, является изомером сенецианиновой кислоты, выделенной при гидролизе платифиллина и сенеционина. По составу и свойствам эта кислота очень близка сенецианиновой, возможно, что она идентична с последней.

Фармакологические свойства

По данным Варлакова, хастацин является хорошим спазмолитиком.

Л и т е р а т у р а

1. В. С. Коновалов, Г. П. Меньшиков. Журн. общ. химии, 15, 328 (1945).

3. АЛКАЛОИД *PSILOCAULON ABSIMILE* N. E. BR.

Из этого южноамериканского растения Римингтон [1] в 1933 г. выделил алкалоид псиллокаулин $C_{15}H_{31}ON_3$, темп. пл. 160° .

Л и т е р а т у р а

1. Rimington. Sout. African. J. Sci., 30, 184, 503 (1933) (C., 1934, I, 80, 1991).

4. АЛКАЛОИД *SAUSSUREA CAPPA* C. V. CLARKE.

Из этого растения, встречающегося в Индии на склонах Гималайских гор и применяющегося там в качестве инсектиса и при лечении астмы [2], Хош, Чаттерджи и Датта [1] в 1927 г. выделили (в количестве 0,05%) алкалоид соссурин, состав и свойства которого еще не описаны.

Л и т е р а т у р а

1. Ghosh, Chatterjee, Dutta. J. Indian. Chem. Soc., 6, 517 (1929) (C., 1929, II, 3229).
2. Prasad. Ind. J. Pharm., 7, 81 (1945).

5. АЛКАЛОИД *ARTEMISIA ABROTANUM* L.

Из этого вида полыни Джакоза [1] в 1883 г. выделил алкалоид, названный а б р о т а н и н о м.

Физические свойства

Абротанин имеет состав $C_{21}H_{22}ON_2$. Кристаллический порошок или иглы трудно растворимы в горячей воде. Дает кристаллические соли: сульфат $(C_{21}H_{22}ON_2 \cdot H_2SO_4 + H_2O)$ и хлороплатинат $(C_{21}H_{22}ON_2 \cdot H_2PtCl_6)$.

Л и т е р а т у р а

1. G i a c o s a. Jahresber., 1356 (1883).

6. АЛКАЛОИДЫ ТЫСЯЧЕЛИСТНИКА ОБЫКНОВЕННОГО—*ACHILLEA MILLEFOLIUM* L. И *ACHILLEA MOSCHATA* JACA

Из этих растений были выделены глюкоалкалоиды а х и л л е и н и м о ш а т и н [1].

Физические и химические свойства

А х и л л е и н — аморфное вещество, легко растворимое в воде, трудно — в спирте, нерастворимое в эфире. Ему приписывается состав $C_{20}H_{38}O_{15}N_2$. При действии кислот он распадается на сахар неизвестной природы и аморфный ахиллетин $C_{11}H_{17}O_4N$.

М о ш а т и н — состав $C_{21}H_{27}O_7N$, нерастворим в воде, довольно легко — в спирте; аморфный порошок.

Л и т е р а т у р а

1. Z a n o n. Ann., 58, 21 (1846).

7. АЛКАЛОИД *INULA ROYLEANA* D.C.

Из этого растения Чопра, Коли и Ганда [1] выделили алкалоид р о й л и н (около 3%).

Ройлин—состав $C_{21}H_{38}O_6N$, темп. пл. 120—121°, $[\alpha]_D = -42,5^\circ$. Основание понижает кровяное давление.

Л и т е р а т у р а

1. C h o p r a, K o h l i, H a n d a. Indian. J. Med. Res., 33, 139 (1945).

8. АЛКАЛОИД *BACCHARIS CORDIFOLIA* D. C.

Из этого растения выделен кристаллический алкалоид б а к к а р и н, нейтральный на лакмус [1].

Л и т е р а т у р а

1. A r a t a. Pharm. J., 10, 6 (1879).

9. АЛКАЛОИД *SPHAERANTHUS INDICUS* LINN.

Из этого растения Базу и Ламзаль [1] в 1946 г. выделили алкалоид с ф е р а н т и н.

Физические свойства

Сфрантин $C_{13}H_{19}O_5N$, темп. пл. $166-168^\circ$ (с разлож.), сульфат, темп. пл. 185° (с разлож.), тартрат, темп. пл. 132° (с разлож.), пикрат, темп. пл. $154-156^\circ$ (с разлож.).

Л и т е р а т у р а

1. Basu, Lamsal. J. Am. Pharm. Assoc., 35, 274 (1946).

Л. СЕМЕЙСТВО ПЛАУНОВЫЕ — *LYCOPODIACEAE*

1. АЛКАЛОИДЫ ВИДОВ ПЛАУНА — *LYCOPODIUM* SP.

Впервые на плаун колючий *Lycopodium annotinum* L. как на источник алкалоидов обратил внимание в 1934 г. А. П. Орехов [1]. С тех пор интерес к ним проявлялся все больше и больше.

Обследованием разных видов плауна *Lycopodium* занимались Манске и Марион [2]. Многие из выделенных ими алкалоидов были обозначены буквой и порядковым номером. Всего выделено 33 алкалоида.

А. Алкалоиды *Lycopodium annotinum* L.

Из этого вида выделены следующие алкалоиды: а н н о т и н и н (L_7), л и к о п о д и н, о б с к у р и н (L_6), (L_8), (L_{10}), (L_{11}), (L_{12}).

Физические и химические свойства

А н н о т и н и н $C_{16}H_{21}O_3N$ — темп. пл. 232° , дает перхлорат, темп. пл. 267° . Из трех атомов кислорода два находятся в виде лактонной группы и третий может быть в виде эфирного мостика у пяти- или шестичленного кольца.

Л и к о п о д и н $C_{16}H_{25}ON$ — вначале для этого алкалоида была дана брутто-формула $C_{32}H_{52}O_3N_2$. Затем она была изменена в $C_{16}H_{25}ON$ и подтверждена Манске. Ликоподин имеет темп. пл. $115-116^\circ$, $[\alpha]_D = -9^\circ$ (ацетон). Дает кристаллические соли: перхлорат, темп. пл. 283° (с разлож.), хлоргидрат, подметилат, темп. пл. $335-337^\circ$, и хлорметилат, темп. пл. $238-240^\circ$. Ликоподин не содержит ни N-метильной, ни метоксильной групп. Кислород находится в виде карбонильной группы. Это подтверждено получением гидразона и восстановлением карбонильной группы до спиртовой при помощи $LiAlH_4$. Инфракрасный спектр поглощения также подтверждает наличие карбонильной группы. Ликоподин не восстанавливается никелем Ренея при 200° и под давлением.

При дегидрировании с Se получается смесь оснований, из которой выделены 7-метилхинолин и 5,7-диметилхинолин. При нагревании с фталевым ангидридом, наряду с 7-метилхинолином, выделено основание в виде перхлората $C_{14}H_{23}N \cdot HClO_4$.

О б с к у р и н $C_{18}H_{28}ON_2$ плавится при 282° . Дает перхлорат, темп. пл. 299° (с разлож.).

Б. Плаун булавовидный — *Lycopodium clavatum* L. Плаун сплюснутый — *L. complanatum* L. и *L. flabelliforme* Fernald.

Из этих видов выделены следующие алкалоиды: к л а в а т и н, к л а в а т о к с и н, л и к о п о д и н (L_{13}), (L_{18}), (L_{19}), к о м п л а н а т и н (L_2), (L_3), (L_4) и (L_6) и о б с к у р и н.

К л а в а т и н $C_{16}H_{25}O_2N$, темп. пл. $212-213^\circ$, $[\alpha]_D = -365,7$ (ацетон). Дает иодметилат, темп. пл. $317-318^\circ$.

Остальные алкалоиды не были охарактеризованы.

Л и т е р а т у р а

1. А. П. О р е х о в. Arch. Pharm., 272, 673 (1934).
2. R. M a n s k e, L. M a r i o n. Canad. J. Res., B 21, 92 (1943); B 26, 1 (1948); J. Amer. Chem. Soc., 69, 2126 (1947).

LI. СЕМЕЙСТВО ХВОЩЕВЫЕ — EQUISETACEAE

1. АЛКАЛОИД ХВОЩА БОЛОТНОГО — EQUISETUM PALUSTRE L.

Из этого вида, ядовитого для рогатого скота, Глет [1] в 1936 г. выделил алкалоид п а л ю с т р и н.

Физические и химические свойства [2]

Палюстрин $C_{17}H_{29}O_2N_3$ — кристаллическое бесцветное основание, темп. пл. 121° , $[\alpha]_D = +15,8^\circ$ (в воде). Дает кристаллический хлоргидрат, темп. пл. $188-190^\circ$ (с разлож.), диникрат, кристаллизующийся из ацетона, в виде желтых призм, темп. пл. $150-150,5^\circ$, и хлороплатинат, темп. пл. $221-223^\circ$. Содержит два активных атома водорода. При каталитическом гидрировании поглощает молекулу водорода. Из трех атомов азота в палюстрине один атом сильно основной, другой — более слабо основной и третий совсем не имеет основных свойств.

Л и т е р а т у р а

1. G l e t и сотр. Z. Physiol. Chem., 244, 229 (1936).
2. P. K a r r e r, E u g s t e r. Helv. Chim. Acta, 31, 1063 (1948).

LII. СЕМЕЙСТВО ФЛАКУРТОВЫЕ — FLACOURTIACEAE

1. АЛКАЛОИД RYANIA SPECIOSA

Из корней и стеблей этого растения был выделен алкалоид состава $C_{25}H_{36}O_9N$ или $C_{26}H_{31}O_9N$, названный р и а н о д и н о м [1].

Физические и химические свойства

Рианодин плавится при $219-220^\circ$, $[\alpha]_D = +26^\circ$ (CH_3OH), нейтрален на лакмус. Растворяется в воде, спирте, ацетоне, эфире и хлороформе, трудно растворим в бензоле и не растворяется в петролейном эфире. Положительная цветная реакция на пиррол и отсутствие основности позволяют предположить наличие кольцевой системы пиррола. Содержит шесть или семь активных атомов водорода и три С-метильные группы. Не содержит ни ацетильной, ни метоксильной, ни N-метильной групп. Рианодин обладает инсектицидными свойствами.

Л и т е р а т у р а

1. R o g e r s, K o n i u s z y. J. Am. Chem. Soc., 70, 3086 (1948).

Кроме рассмотренных в этом отделе растений, имеется еще большое число объектов, для которых указывается наличие алкалоидов. Сведения о них можно найти в следующих работах:

1. А. П. О р е х о в. Флора СССР как источник новых алкалоидов. Хим. фарм. пром., № 6 (1934); № 1, 9 (1935).
 2. E. S c h m i d t. Pharm. Chem., 11, стр. 1297.
 3. C. W e b m e r. Die Pflanzstoffe, 2-е изд. (1931).
 4. Г. В. Л а з у р ь е в с к и й, А. С. С а д ы к о в. Сборник трудов химии Узб. гос. ун-та, 15, 182 (1939).
 5. П. С. М а с с а г е т о в. Фармация, 9, 22 (1946).
 6. Г. В. Л а з у р ь е в с к и й. Бюлл. Ср.-Азиатск. гос. ун-та, 23 (1945).
 7. П. С. М а с с а г е т о в. Тр. Всесоюзн. н.-иссл. ин-та лекарств. раст., IX (1947).
 8. В. С. С о к о л о в. Алкалоидоносные растения СССР (1952).
-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОБРАЗОВАНИЕ АЛКАЛОИДОВ В РАСТЕНИИ И ИХ БИОХИМИЧЕСКАЯ РОЛЬ

Вопрос о том, из каких веществ и каким путем алкалоиды образуются в растительном организме и какова их роль в его жизни, давно уже интересует как химиков и биохимиков, так и ботаников.

Однако нужно сказать, что в настоящее время ни по тому, ни по другому вопросу не только еще не выработано общей и общепризнанной теории, но и фактические наши познания недостаточны.

Ввиду такой недостаточной обоснованности высказанных по этому поводу воззрений, я ограничусь очень краткими указаниями на них.

Что касается роли алкалоидов в жизни растения, то некоторые авторы высказывали мнение, что они представляют собой промежуточный *материал при синтезе белков и резерв азота*. Это воззрение находится в прямом противоречии с многими фактами, например: искусственное введение алкалоидов в растение не увеличивает их содержания в нем или увеличивает его столь мало, что роль алкалоидов в этом смысле совершенно ничтожна. Далее, содержание алкалоидов в растении столь мало, а сами алкалоиды часто содержат так мало азота (2—3%), что нельзя себе представить, чтобы они могли служить резервом азота и играть существенную роль в этом смысле.

Другие авторы считали алкалоиды *защитными веществами*, направленными против вредителей данного растения. Эта точка зрения тоже не выдерживает критики, так как опыт показывает, что алкалоиды часто весьма мало активны по отношению как раз к тем животным, которые являются их главными врагами. Так, например, травоядные, вообще говоря, менее чувствительны к действию алкалоидов, чем плотоядные. Кроме того, известно много насекомых, являющихся заведомыми вредителями данного растения и совершенно не чувствительных по отношению к производимому последним алкалоиду. Например, для табака известно около 100 видов насекомых, являющихся его вредителями, а по отношению к никотину совершенно устойчивых. Если в отдельных случаях алкалоиды и играют некоторую защитную роль (например, домашний скот совершенно не трогает аконитов, чемерицы и анабазиса), то это только частные случаи, но отнюдь не основная функция алкалоидов в жизни растений.

По мнению третьей группы авторов, алкалоиды представляют собой *конечные продукты* регрессивного обмена веществ и отбросы, в виде которых растительный организм освобождается от избыточного азота. Против этой теории говорят опыты, показывающие, что растение, в которое искусственно введено избыточное количество алкалоида, способно освободиться

от него путем испарения (опыты делались с никотином). Можно далее представить себе, что растение способно освободиться от этих сложных продуктов обмена путем их окисления до стадии простых летучих веществ (аммиака, алкиламинов и т. п.), которые могут выделяться в атмосферу.

Наконец, последнее по времени воззрение приписывает алкалоидам роль веществ, *стимулирующих физиологические функции*; в этом смысле алкалоиды рассматриваются как *растительные гормоны*. А priori эта идея весьма привлекательна: в самом деле, если гормоны играют такую важную роль в жизни животного организма, то еще важнее должны быть такие вещества для растений, которые лишены нервной системы и в которых стимулирование жизненных функций может осуществляться только гуморальным путем. К сожалению, нужно сказать, что в настоящее время эта идея — только остроумная догадка, которую нам нечем еще обосновать и доказать. Во всяком случае мне лично кажется, что гораздо вероятнее приписать алкалоидам какую-либо активную роль (пусть пока неизвестную) в биохимическом процессе, чем рассматривать их как простые отбросы, играющие чисто пассивную роль. Совершенно непонятно было бы, почему в растении отбросы выделяются в виде столь сложных образований, какими являются алкалоиды, тогда как у животных выделяемое таким образом вещество является простейшим образованием — мочевиной.

В последнее время появились ценные работы советских исследователей, указывающих на активную роль алкалоидов в биохимических процессах, совершающихся в растениях.

Так, например, по данным Л. Я. Арешкиной [1], в зависимости от периода вегетации крестовника — *Senecio platyphyllus* (M. B.) D.C. количество и соотношение содержащихся в нем алкалоидов сильно меняются. В период роста и развития растения в надземной части присутствуют главным образом N-окисная форма (N-окись платифиллина и сенецифиллина), в период покоя в корнях содержатся алкалоиды (платифиллин и сенецифиллин) только в восстановленной форме. Опыты, проведенные в лабораторных условиях, показали, что в присутствии N-окиси платифиллина наблюдается окисление аскорбиновой кислоты, в присутствии же платифиллина наблюдается восстановление метиленовой сини.

Интересно, что при введении в листья крестовника раствора гидрохинона или пирогаллола отмечался частичный переход N-окиси в восстановленную форму¹. Обе формы этих алкалоидов — N-окисная и восстановленная — на различных стадиях развития растения легко переходят друг в друга, отдавая или присоединяя кислород. Кажется вероятным, что N-окиси алкалоидов, являясь передатчиками кислорода, могут принимать участие в окислительно-восстановительных процессах, сопровождающих жизнедеятельность растений.

Другим примером активной роли алкалоидов может служить участие их в реакциях трансметилирования. В некоторых растениях вместе с алкалоидами, содержащими N-метильные группы, имеются норсеновые основания. На различных стадиях развития жизненного цикла растений и в различных органах растений установлен переход метилированных оснований в неметилированные (Г. С. Ильин [2], Даусон [3]).

Интересно также отметить, что накопление одних алкалоидов в определенном органе растений, а также передвижение их по различным органам в зависимости от периода вегетации, возможно, также связано с ролью данного алкалоида для данного вида (С. Ю. Юнусов [4]).

¹ Аналогичные результаты описаны Вейлем и для никотина.

Указанные наблюдения о роли алкалоидов в жизнедеятельности растений — только начало разрешения большой проблемы, нуждающейся в дальнейшей углубленной работе химиков, биохимиков и физиологов.

Труднейшим вопросом, являющимся камнем преткновения для всех теорий, является тот факт, что алкалоиды не универсально распространенные вещества, а свойственны только некоторым растениям. На какую бы точку зрения мы ни встали, нам все равно непонятно, почему имеются растения, способные обходиться без алкалоидов.

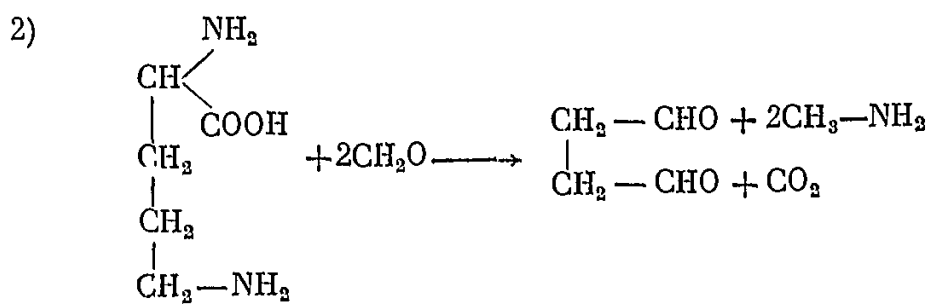
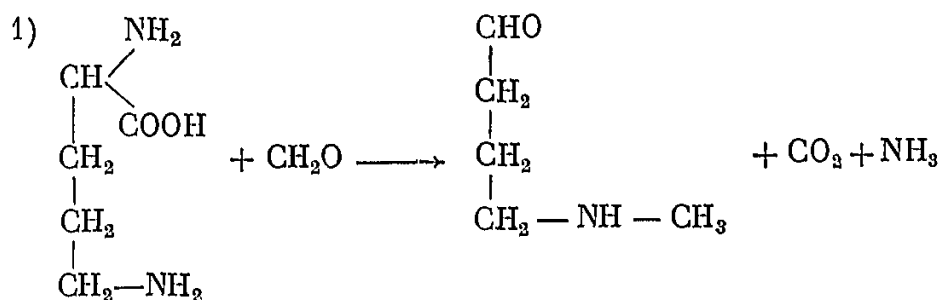
Однако некоторые авторы считают, что отсутствие алкалоидов в растениях не указывает на пассивную роль алкалоидов, так как они могут быть заменены другими веществами.

Обращаясь теперь к теориям, касающимся механизма образования алкалоидов в растениях, следует отметить, что и здесь мы имеем дело больше с теоретическими построениями и догадками, чем с конкретными фактами. Трудность заключается в том, что реакции, происходящие в растениях, протекают в совершенно иных условиях, чем в лаборатории; организм при этом широко пользуется помощью ферментов, благодаря которым возможно осуществление таких реакций, которые в лаборатории или совершенно неосуществимы или же далеко уходят от условий, господствующих в организме. Поэтому нужно быть крайне осторожным при попытках представить себе химизм процесса образования алкалоида в природных условиях, базируясь на нашем лабораторном опыте.

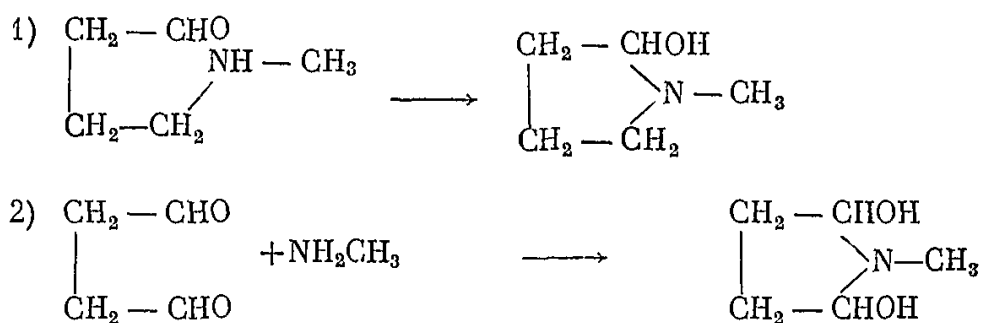
Наибольшим распространением пользуется в настоящее время теория, высказанная Пиктэ [5] и развитая потом Робинсоном [6], согласно которой алкалоиды рассматриваются как продукты превращения аминокислот, представляющих собой продукты распада белков. Важную роль при этом приписывают формальдегиду (являющемуся первичным продуктом ассимиляции углекислоты), который играет роль метилирующего агента, а также может служить для замыкания колец, как мы это неоднократно видели на примере изохинолиновых алкалоидов.

Не останавливаясь на подробностях, приведем в качестве примера схему, при помощи которой Робинсон объясняет образование алкалоидов пирролидинового и пиперидинового ряда.

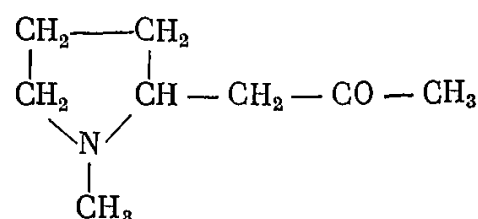
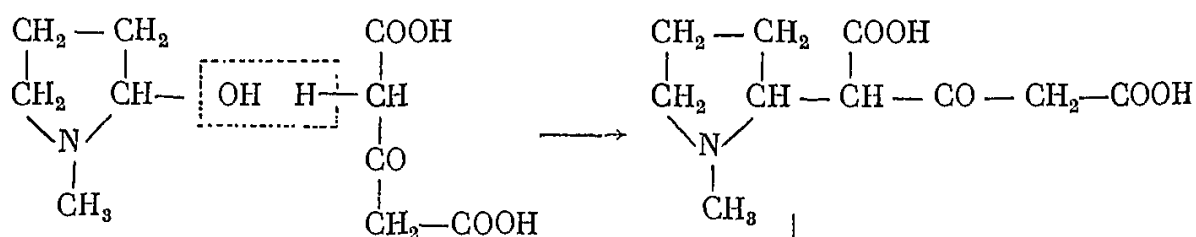
Исходными веществами для этого фитосинтеза служат орнитин и ацетондикарбоновая кислота (которая может образоваться из лимонной кислоты, часто встречающейся в растениях). Орнитин при действии формальдегида претерпевает декарбоксилирование и дезамидирование с образованием аминопальдегида или диальдегида по схемам



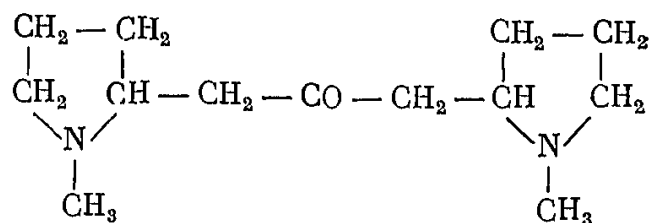
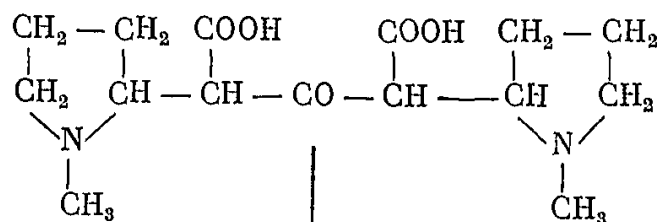
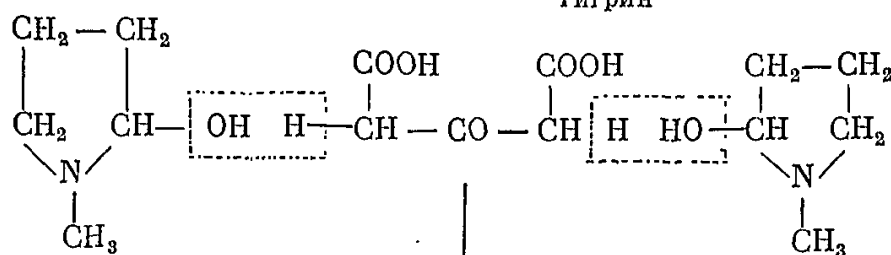
Образовавшиеся вещества альдегидного характера легко циклизуются с образованием пирролидинового кольца



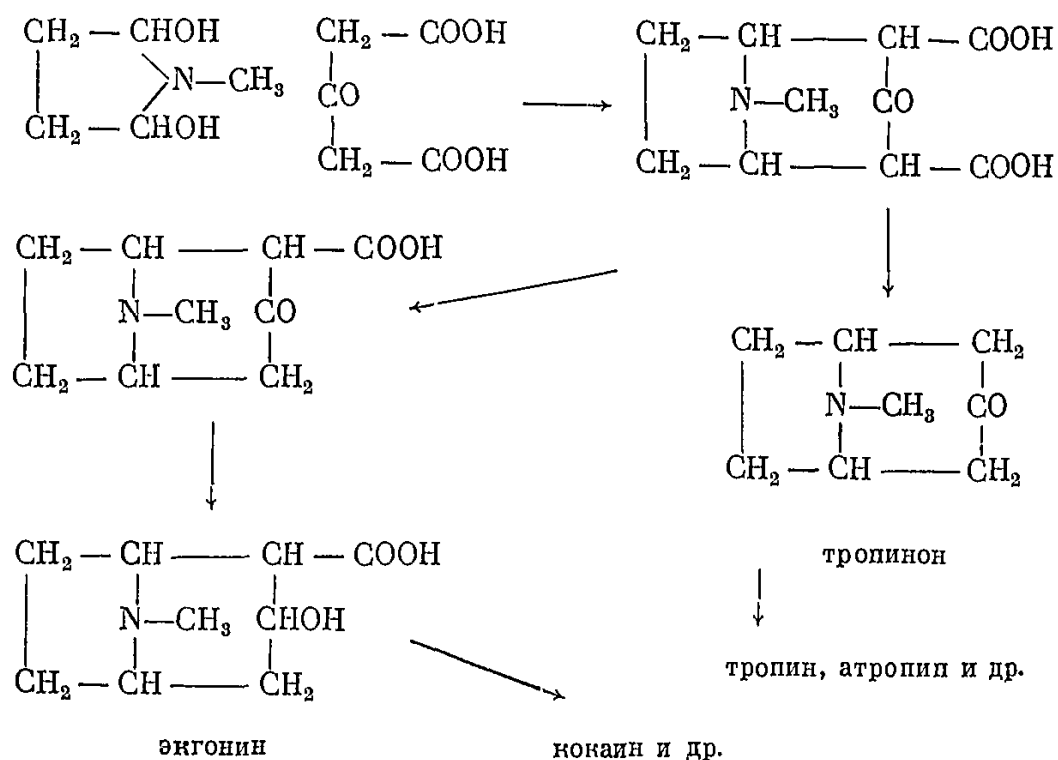
Эти пирролидиновые основания могут дать при конденсации с ацетондикарбоновой кислотой или вещество типа гигрина и кускгигрина, или же бициклические вещества типа тропана



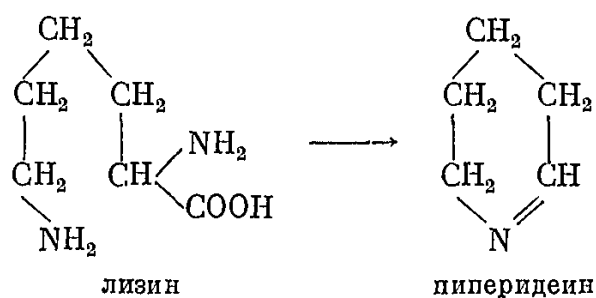
гигрин



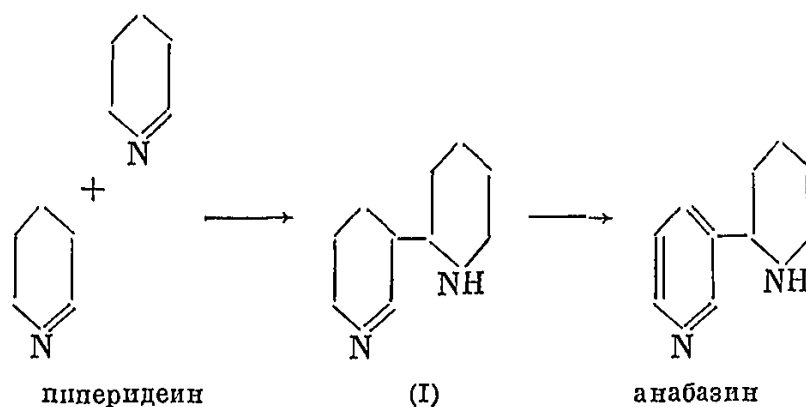
кускгигрин



Подобно тому, как из орнитина образуется пирролидиновое кольцо, из лизина получается пиперидеин

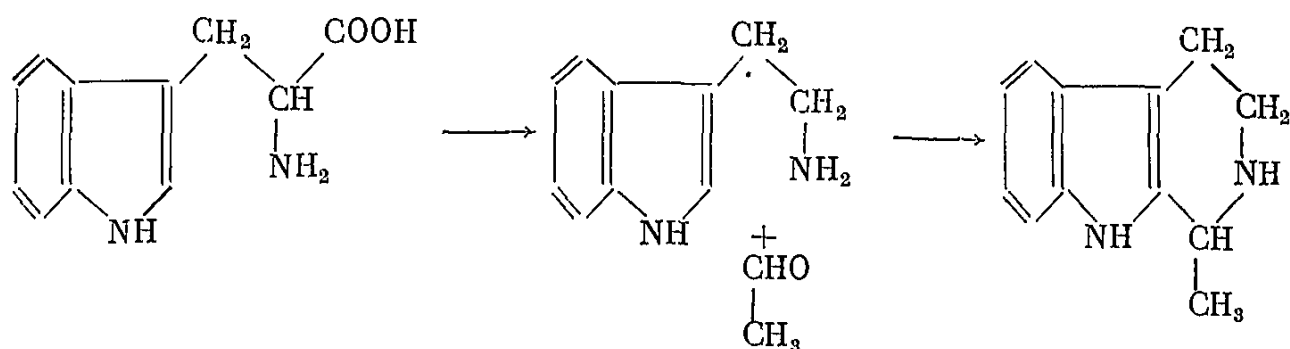


Шепфу [7] удалось перейти от пиперидеина к анабазину. Пиперидеин при самоконденсации переходит в соединение (I), при дегидрировании которого получается анабазин

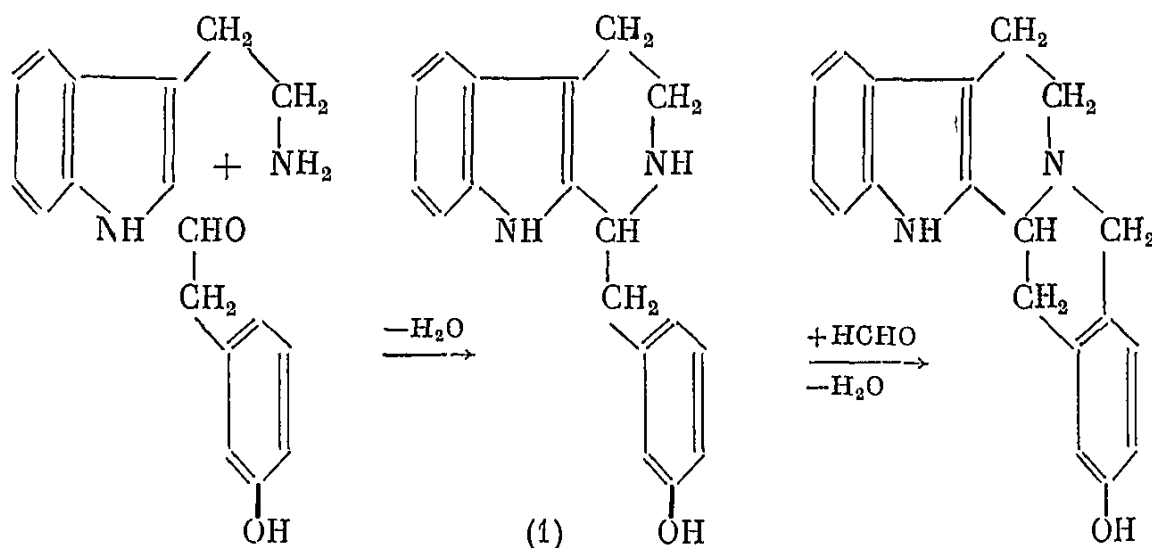


Кроме аминокислот, по Робинсону, в построении алкалоидной молекулы могут участвовать и безазотистые вещества, находящиеся в растениях и являющиеся продуктами превращения гексоз или пентоз.

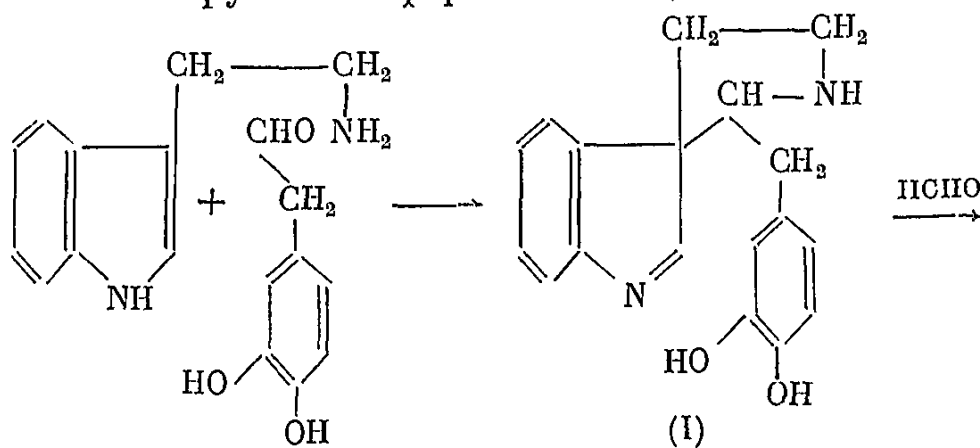
В качестве примера привожу схему образования изохинолиновых алкалоидов

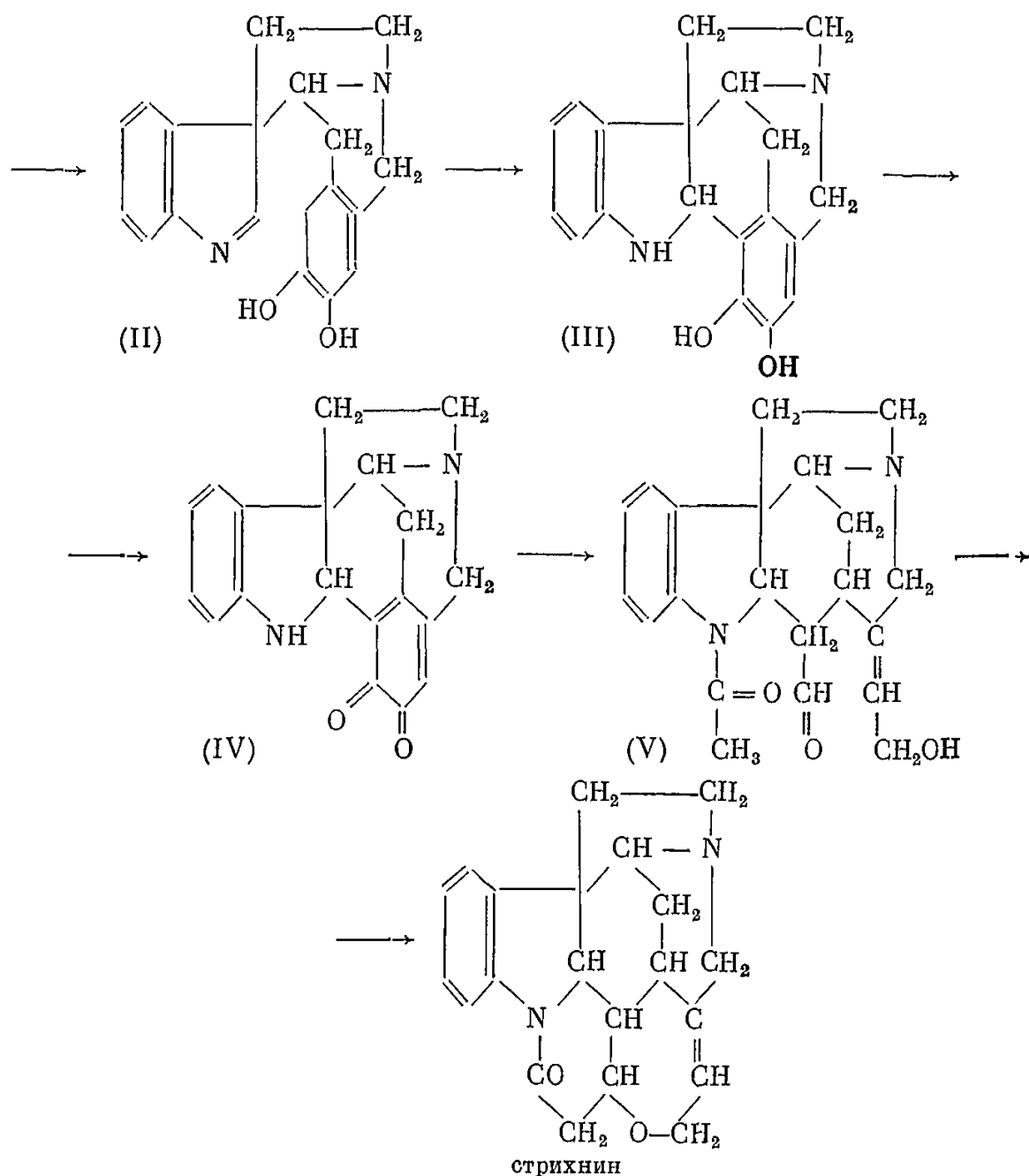


Аналогичным путем можно представить схему образования алкалоидов группы иохимбина. При конденсации триптамина с 3-оксифенилацетальдегидом (последний может образоваться из 3-оксифенилаланина) получается соединение (1), дающее при последующей конденсации с формальдегидом гексагидроиохимбол — «скелет иохимбина»



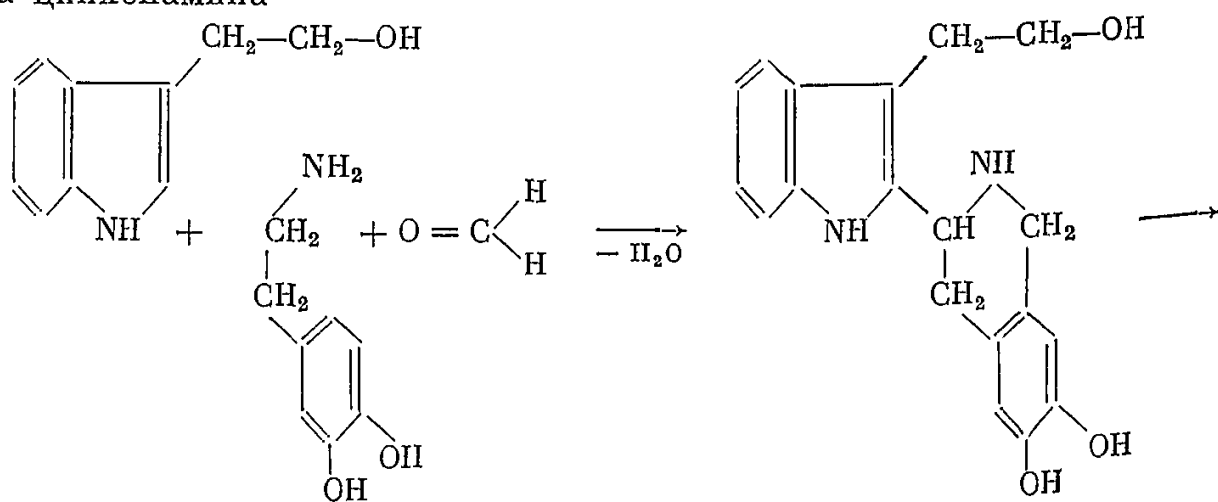
При этой реакции происходит конденсация альдегидной группы оксифенилацетальдегида с углеродным атомом индольного кольца в α -положении. Если такая конденсация протекает в β -положении, то при действии 3,4-диоксифенилацетальдегида на триптамин образуется соединение (I), переходящее при последующей конденсации с формальдегидом в соединение (II). Из последнего замыканием кольца между α -положением индольного и o -положением ароматического кольца образуется соединение (III), имеющее много сходного с формулой стрихнина. Дальнейшее превращение шестичленного кольца в семичленное возможно при разрыве кольца между углеродными атомами 3—4, связанными с гидроксильными группами (гипотеза Вудварда) [8] (IV). Недостающее для образования молекулы стрихнина лактамное кольцо может образоваться при ацетилировании вторичного атома азота в индольном кольце и последующем замыкании метила ацетильной группы с эфирным кольцом.

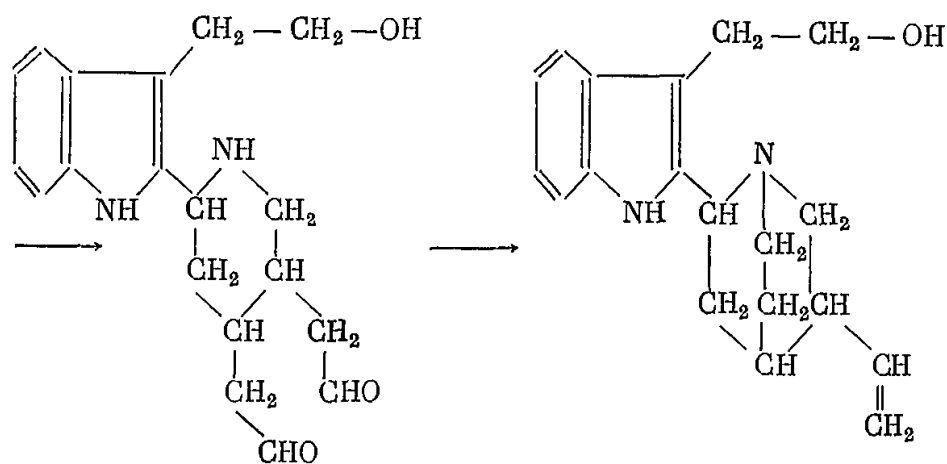




Таким образом, две совершенно разные по строению группы алкалоидов иохимбина и стрихнина могут происходить из одного и того же основного вещества триптофана, 3,4-диоксифенилаланина и формальдегида, путем конденсации с углеродным атомом школьного кольца в α - или β -положении.

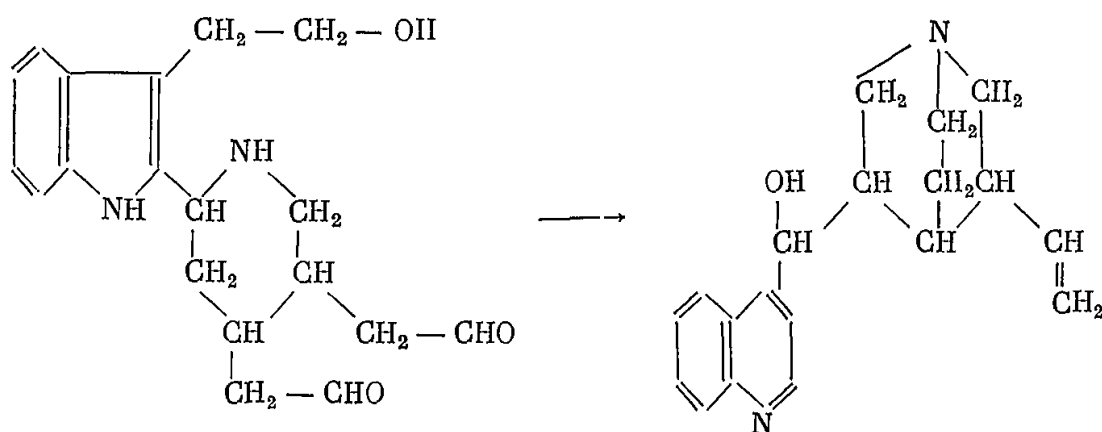
Если допустить конденсацию в другом направлении и провести расщепление 3,4-диоксифенилового кольца, то можно перейти к схеме биогенеза цинхонамина





ЦИНХОНАМИН

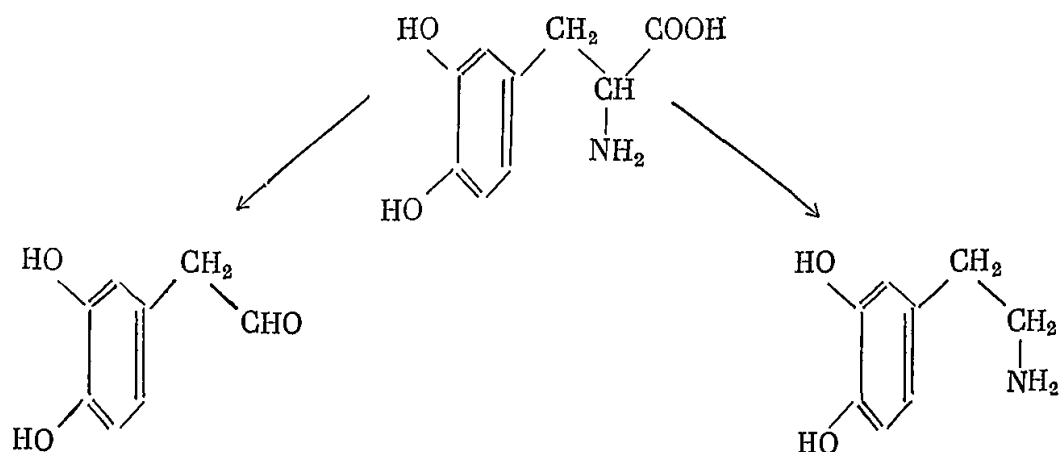
При раскрытии индольного кольца и последующего замыкания хинолиновой кольцевой системы можно изобразить образование цинхонина



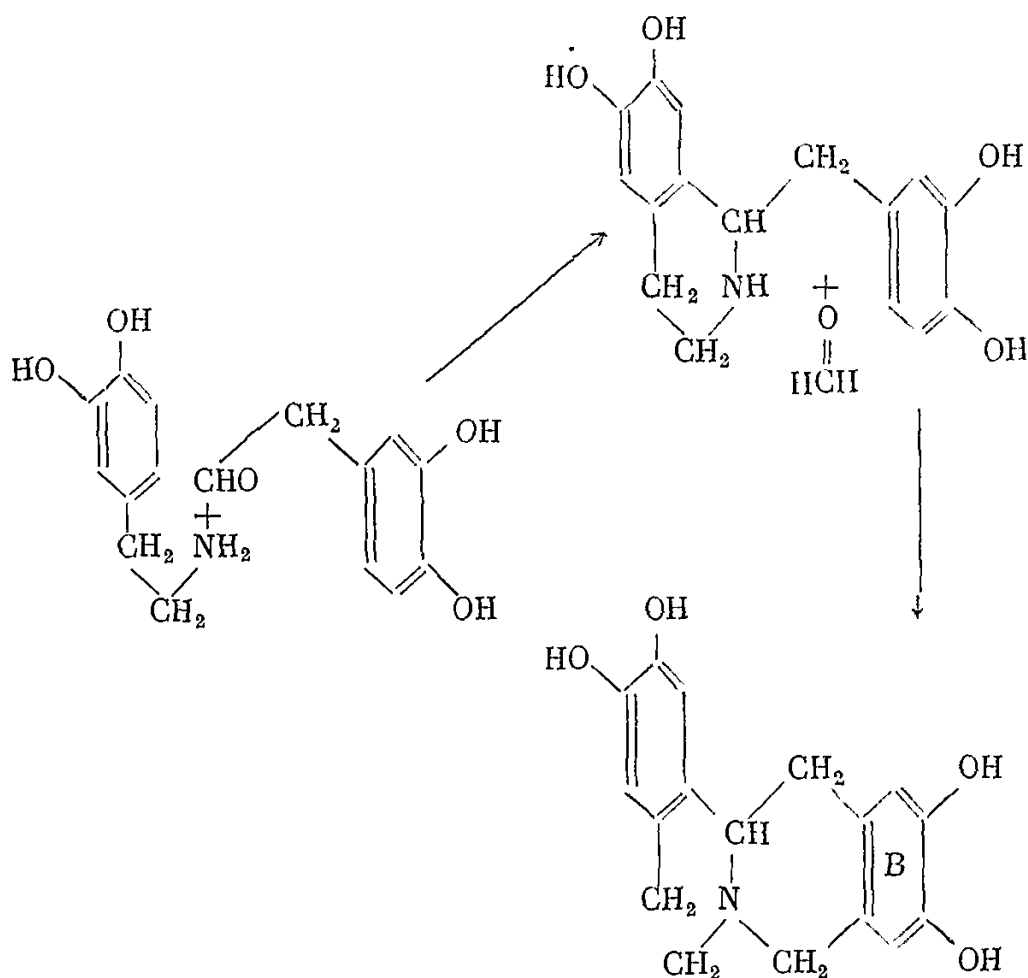
ЦИНХОНИН

Кроме того, Робинсон [9] дал схему фитосинтеза эметина из трех молекул диоксифенилаланина и одной молекулы формальдегида.

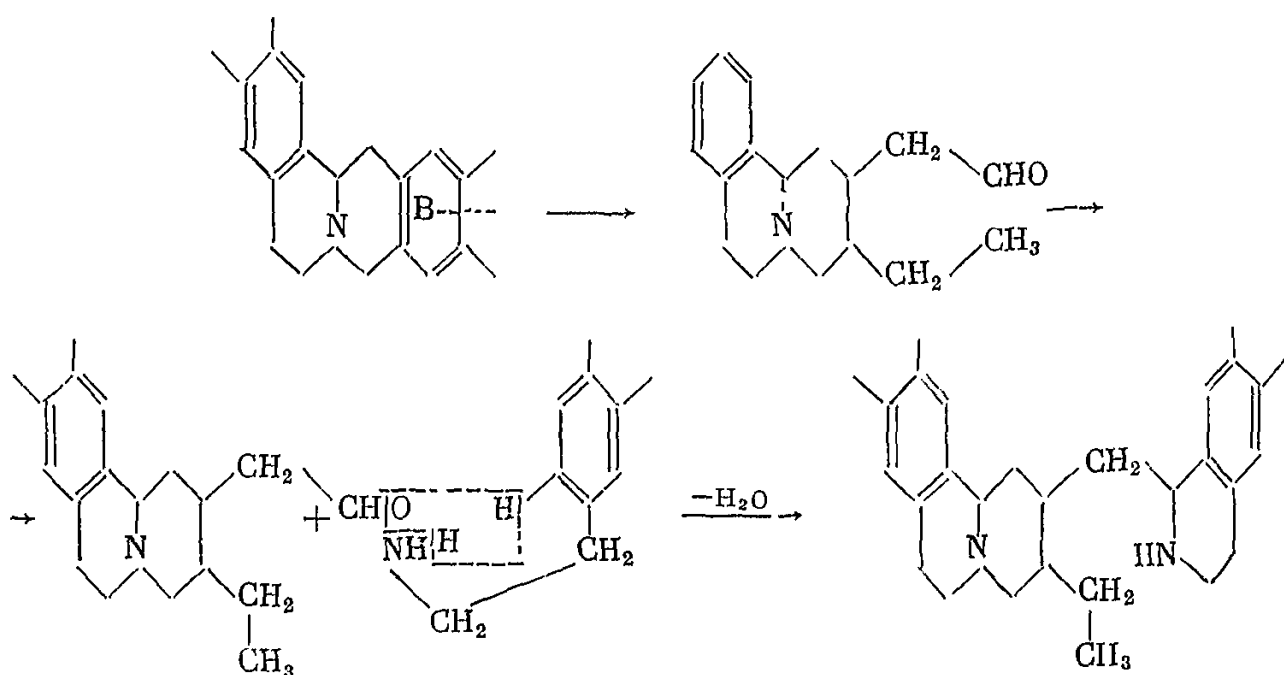
По этой схеме диоксифенилаланин претерпевает декарбоксилирование и дезамидирование с образованием диоксифенилэтиламина и диоксифенилацетальдегида



Полученные вещества циклизуются с образованием норлауданозина, который при конденсации с формальдегидом переходит в норпсевдотетрагидроберберин



Затем может произойти расщепление кольца В между двумя гидроксильными группами, из которых одна окисляется в альдегидную, а другая полностью восстанавливается. Образовавшийся альдегид конденсируется с третьей молекулой декарбоксилированного диоксифенилаланина и дает соединение, переходящее при метилировании в эметин



Таким образом, Робинсон, еще не зная позже установленной экспериментальным путем структурной формулы эметина, на основании биогенетических соображений предложил такую же структурную формулу. Указанная схема биогенезиса [10] многих алкалоидов показывает, как из

отдельных осколков, которые могут встречаться в растениях, можно построить сложную молекулу путем нескольких простых реакций. Интересно также и то, что предположенная схема фитосинтеза выявляет связь между такими сложными по строению алкалоидами, как иохимбин, стрихнин, цинхонамин и эметин, которую раньше считали невероятной.

Приведенные выше примеры достаточны для того, чтобы иметь понятие о тех путях фитосинтеза, которые предполагались до настоящего времени.

Некоторые случаи, как, например, образование тропинона из ацетондикарбоновой кислоты и янтарного диальдегида, образование пельтьерины из ацетондикарбоновой кислоты и глутарового диальдегида, а также тетрагидрогармана и некоторые производные тетрагидроизохинолина являются не только теоретической схемой, но и были осуществлены на опыте. Другие примеры (биогеenez стрихнина, эметина, цинхонамина) являются пока что теоретическими построениями, и трудно сказать, насколько точно они изображают процессы, происходящие в растении.

Л и т е р а т у р а

1. Л. Я. Арешкина. Биохимия, 16, 461 (1951).
2. Г. С. Ильин. Биохимия, 14, 552 (1949).
3. R. Dawson. J. Am Chem Soc., 67, 503 (1945), 73, 4218 (1951).
4. С. Ю. Юнусов. Изв. АН Узбекской ССР, № 4, 11 (1948).
5. A. Pictet. Arch. Pharm., 244, 389 (1906).
6. R. Robinson. J. Chem. Soc., 111, 876 (1917); 1079 (1936).
7. C. Schöpf. Angew. Chem., 61, 31 (1949).
8. R. Woodward. Nature, 162, 155 (1948).
9. R. Robinson. Nature, 162, 155 (1948).
10. R. Goutarel, M. M. Janot, V. Prelog, Taylor. Helv. Chim. Acta, 33, 150 (1950).
11. M. Pailer. Chem. Ztg., 2, 23 (1950). Обзорная статья.

ИМЕННОЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Абдулменев 730
 Аблоуди (Abloudi) 657
 Абрамов 780
 Абубакиров 745—747
 Аве (Awe) 755
 Агарвал (Agarwal) 774, 775
 Адамс (Adams) 47, 48, 50, 56, 58, 64, 65, 67—69, 77, 118, 119
 Аинс 762
 Айотте (Ajotte) 371
 Айрэни (Irani) 791
 Акопов 185
 Акри (Akree) 774
 Алешинская 553
 Аллен (Allen) 32
 Аль (Ahl) 561
 Андерсон (Anderson) 708
 Анет (Anet) 38, 92
 Анреп 160
 Анри 224
 Арата (Arata) 805
 Арди (Hardy) 10, 641, 759, 761
 Арендорук 71—73
 Аренс (Ahrens) 742
 Арешкина 51, 56, 420, 425, 428, 810, 819
 Арима (Arima) 750, 751
 Арно 606
 Ариштейн (Arnstein) 699
 Асахина (Asahina) 572
 Асратян 137
 Астон 358
 Ашан (Aschan) 32, 483
 Ашрапова 132
 Ах 661
 Ахматович (Achmatowicz) 750, 751
 Бабренский (Babrenski) 670
 Баджер (Badger) 796
 Базу (Basu) 774, 776, 793—795, 805, 806
 Баинова 561
 Баленович (Balenovic) 779
 Баньковский 115, 117
 Баранова 709
 Барджер (Barger) 38, 39, 50, 63, 149, 150, 341, 342, 371, 576, 584, 590—592, 627, 675, 708, 796, 801, 802
 Бардинская 193
 Бартлетт (Bartlett) 777
 Барышникова 236
 Баттандье (Battandier) 765, 766
 Баттерсби (Battersby) 561
 Бауэр (Bauer) 32
 Бейкер (Baker) 363
 Бейли (Bailey) 625, 626
 Бейлер (Beyler) 190, 191
 Бейттер (Beitter) 773
 Бекельхейде (Boekelheide) 167
 Беккер (Becker) 640
 Белл (Bell) 708
 Бем 548
 Бенингтон (Benington) 268
 Бер (Bahr) 553
 Беренд 660
 Берингер 227
 Бернет (Burneth) 213
 Бероза (Berosa) 774
 Берто (Bertho) 713, 716, 775, 788—791
 Беэр 689, 690, 698
 Бик (Bick J.) 530, 536
 Бик (Bick R.) 523
 Биккел (Bickel) 119
 Биккерн (Bickern) 770
 Бирлинг (Bierling) 735
 Битс (Beets) 91
 Бишлер 254, 298, 306, 332, 333, 359, 415, 510
 Блонт (Blount) 761
 Блэки (Blackie) 50, 60, 63, 801, 802, 803, 804
 Бозе (Bose) 770
 Бойт (Boit) 32
 Болдбридж (Baldbridge) 39
 Бородин 234
 Бородина 73, 76, 685, 699
 Бороздина 121, 127
 Боорсма 768
 Грандес 741
 Браун (Braun F.) 137
 Браун (Brown R.) 245, 248
 Брейер-Брандвейк (Breyer-Brandwijk) 708
 Бригс (Briggs) 626, 707, 708, 763
 Бринк (Brink) 709
 Бродский 132
 Брокман (Brockmann) 657
 Бруннер (Brunner) 740
 Брюль (Brühl) 32, 483
 Буво 189
 Буке (Bouquet) 797
 Бургуэп 355
 Буреш (Bureš) 750, 751
 Буркело (Bourquelot) 779
 Бутлеров 213

- Бхозе 790
 Бэнкрофт 527, 535
 Бюхнер 376
- Вааль (Waal) 51, 56, 60, 61, 62
 Вакенродер 408
 Валер 187
 Валиа (Walia) 794
 Валье (Valier) 765
 Вальц (Walz) 536, 742
 Ван (Wang) 655, 657
 Варлаков 723, 724, 804
 Варнат 355
 Варнеке (Warnecke) 713, 790, 791
 Вашиета (Vashistha) 750
 Вейдеман (Weidemann) 735
 Вейль 810
 Вейтнауэр (Weitnauer) 371
 Велер 33
 Вемер (Wehmer) 808
 Венкаташалан (Venkatashalan) 793
 Венуш (Wenusch) 127, 132
 Верн 355
 Вертгейм 85
 Вестер 38
 Вибо (Wibaut) 91, 92, 118, 119, 584
 Витгерс 536
 Видман 133, 194
 Виланд (Wielland) 10, 95, 99, 106, 552, 553, 625, 800, 801
 Виллальба (Villalba) 771
 Вильштеттер (Willstätter) 5, 29, 140, 142, 143, 144, 152, 158, 161, 198, 200, 699
 Вильям 224
 Вильямс (Williams) 699
 Виндаус 691
 Винклер 223
 Винтергальдер 99
 Винтерфельд (Winterfeld) 163, 164, 167, 191
 Винтерштейн (Winterstein) 32, 717
 Вирден (Virden) 717
 Вирт (Wirth) 768
 Виснер (Wiesner) 730, 776, 777
 Волконский (Volkonsky) 767
 Вольфенштейн (Wolffenstein) 32
 Вольфс (Wolfes) 773
 Вор-Сапг-Лланг 775
 Воскресенский 6, 10, 214, 659
 Вреде (Wrede) 291
 Ву (Wu) 722
 Вулфс (Wolfes) 773
 Вуд (Wood) 69, 561
 Вудворд (Woodward) 229, 233, 236, 586, 815, 819
 Вышеградский 213
- Гадамер (Gadamer) 327, 329, 331, 334, 335, 337, 343, 348, 371, 391, 399, 403, 408, 417, 435, 437, 440, 442, 460, 496, 500, 502
 Галиновский (Galinovsky) 77, 78, 176, 185, 189, 191, 732, 734
 Гейнес 790
 Галуа (Gallois) 759, 761
 Гамс 275, 279, 384
- Ганда (Handa) 805
 Ганссен 611, 614
 Гантч 99
 Гарза (Garza) 519
 Гарина 56
 Гарнак (Harnak) 759, 761
 Гастел (Gastel) 584
 Гванг 774
 Гвишиани 78, 274
 Гебель 565
 Гейгер 10, 137
 Гейнеманн (Heinemann) 584
 Гейнес 790
 Геллерт (Gellert) 595, 792
 Гемпп (Gempp) 440
 Гендерсон (Henderson) 777
 Генри (Henry) 32, 731, 734, 736, 784, 789, 790
 Гепнер (Hepner) 670, 724
 Герциг 443
 Герхард 442
 Гесс К. (Hess K.) 35, 82, 83, 93, 761, 762
 Гессе О. (Hesse O.) 10, 137, 146, 147, 154, 224, 226, 301, 304, 306, 307, 493, 524, 601, 607, 754, 773, 784—788, 797, 798
 Гзи 774
 Гибсон (Gibson) 593
 Гизеке 82
 Гизель 147, 154
 Глет (Glet) 807
 Гмелин 611
 Говард 228
 Говиндачарп (Govindachari) 50, 68
 Головинская 667, 670
 Гольдфарб 127
 Гольдшмид 275, 276
 Гордин (Gordin) 592
 Гордон (Gordon) 564
 Горис (Goris) 740
 Гортер (Gorter) 420, 728
 Горуп-Безанец 784
 Гото (Goto) 374, 394, 475, 477, 753
 Гоф (Gough) 127, 764
 Гофман (Hoffmann) 22, 27, 82, 83, 640, 750, 751
 Гранваль 47
 Грасси (Grassie) 369
 Грегорн 483
 Грейнер (Greiner) 779
 Гресгоф 38
 Григорович 130—132
 Гриммо 443
 Гринвуд (Greenwood) 783
 Грумбах (Grumbach) 729
 Грюнинг 750
 Гудсон (Goodson) 735, 742—744, 748, 784, 785
 Гуземан 167
 Гулланд (Gulland) 337, 717
 Гупта 731
 Гуревич 69, 70, 172, 186, 191, 192, 571, 572, 763, 792
 Гутарель (Goutarel) 584, 589, 590, 593, 610, 779, 784, 819
 Гутьеррес (Gutierrez) 728
 Гуха (Guha) 326, 794
 Гхатак (Ghatak) 564

- Гхозе (Ghose) 363, 651, 655
 Гхош Н. (Ghosh N.) 790, 804
 Гхош С. (Ghosh C.) 790, 791
 Гюже (Gujer) 717
 Гюн 3
 Гюбер (Hueber) 342
 Гюбнер (Huebner) 737, 741, 742
 Дадли (Dudley) 640
 Дайер (Dyer) 796
 Дальма (Dalma) 759, 761
 Дан 437
 Дандия (Dandiya) 793
 Данилова 52, 54—56, 799, 802, 803
 Данкова 110, 111
 Данстан (Dunstan) 731, 736
 Датт (Dutt) 774—776
 Датчер (Datcher) 551, 552
 Даусон (Dawson) 810, 819
 Де (De) 655
 Дебель (Doebel) 774
 Дей (Dey) 643, 648, 768, 769, 795
 Деккер 298
 Делаурм-Хауде (Delourme-Houde) 784
 Делондр 224
 Делофей (Delofeu) 212, 601
 Деникер (Däniker) 779
 Дёринг (Doering) 233, 236
 Дерон 442
 Джакоза (Giacosa) 770, 805
 Джекобс (Jacobs) 630, 631, 633, 640, 705, 710, 713, 720, 721, 732—734, 736—738, 741, 742, 748
 Джеррард (Gerrard) 420, 776
 Джоветт 641
 Джонсон (Johnson) 118, 119
 Джулиан (Julian) 584, 604, 605
 Джэксон (Jackson) 564
 Дискина 186, 193, 195
 Дитта (Dutta) 804
 Добби 334, 408, 480
 Дозорцева 699, 749
 Драммонд (Drummond) 47, 248
 Дрямова 647, 648
 Дыбовский (Dykowski) 783
 Дьюар (Dewar) 697, 699
 Дюран 294
 Евстигнеева 561
 Жано (Janot) 584, 589, 590, 593, 784, 819
 Жданович 47, 802
 Заболотная 792
 Завьялов 647, 648
 Зайиц (Zajic) 127
 Закусов 153
 Залан (Zalan) 44, 47
 Зальцбергер 710
 Зандмейер 310
 Занон (Zanon) 805
 Захаркин 561
 Зеебек (Seebeck) 720
 Зелинский 34, 637
 Зиверт 161
 Зильбер 198
 Зиновильский (Synowielsky) 670
 Зитцер 132
 Золотницкая 11
 Зондерхофф (Sonderhoff) 553
 Икеда (Ikeda) 425
 Иллиеску (Iliescu) 744
 Ильин 810, 819
 Ильина 681—683
 Инг (Ing) 167, 191
 Ио Го 338
 Иобст 601, 784
 Иозеф 329, 408, 417, 500
 Иоргенсен (Jorgensen) 38
 Ирани (Irani) 791
 Ирвинг (Irwing) 709
 Исивата (Ishiwata) 425
 Исиватару (Ishiwatari) 725
 Исимаса (Ishimasa) 106
 Исмаилов 78
 Исмаилов 35, 420, 725, 726
 Ито (Ito) 181
 Ишивари (Ishiwari) 475
 Кабачник 132, 167, 191
 Кавенту 10, 213, 221, 224, 610, 689, 710, 718
 Калашников 94
 Каневская 483, 485
 Као (Као) 527, 657, 722, 777
 Каппелмейер (Kappelmeyer) 32
 Карапетян 698
 Карасик 153
 Кара-Стоянов (Cara Stojanow) 742
 Караш (Kharasch) 640
 Кармак (Carmack) 69
 Карпель (Karpel) 584
 Карратала (Carratala) 767
 Каррол (Carrol) 708
 Каррер (Karrer) 552, 553, 561, 586, 589, 590, 807
 Кастагир (Khastagir) 768
 Кастриллон (Castrillon) 268
 Каудер 257, 306
 Кауль (Kaul) 564
 Кауч (Couch) 192, 196, 746, 764
 Каховец (Kahovec) 727
 Кацнельсон 132, 167
 Кацура (Katzura) 425
 Квибилап 536
 Квицеридзе 570
 Кеймацу (Keimatsu) 526, 531
 Келлер (Koller) 740, 742, 743
 Кенинг 440
 Кепигс 214
 Кёпфли (Koepfli) 655, 657, 782
 Керби (Kirby) 610
 Кефели 191
 Кестлер (Kesztler) 132, 133, 655
 Кижнер 90
 Кинг (King) 127, 317, 530, 544, 548, 551—553, 605, 640
 Кюнга (Cionga) 744
 Киселёв 4, 371, 372, 460, 473, 475, 690, 698, 756
 Кисней (Cisney) 699
 Китасато (Kitasata) 350, 392, 407
 Киттель (Kittel) 35

- Кихара (Kihara) 727
 Клевер (Clever) 708
 Клее 371, 460
 Клейдерер (Kleiderer) 640
 Клейн (Klein) 32
 Клейпул (Kleipool) 119
 Клемменсен 520, 530, 632
 Клемо (Klemo) 188, 191, 584
 Кленкар (Clinquart) 593, 595, 790
 Клоппенбург (Kloppenburg) 92
 Клэрк 775
 Клячкина 483, 485
 Кнорр 442, 446, 447, 450, 453, 455
 Коваленко 137, 210
 Ковач 273, 274
 Кокберн (Cockburn) 192
 Кокор (Kosor) 626
 Колесников 80, 81, 651, 655, 698
 Колле (Kolle) 727
 Коллоу (Callow) 717
 Командуччи (Komanducci) 32
 Кондо (Kondo) 7, 178, 179, 181, 315, 404, 425, 475, 509, 523—526, 530, 531, 533, 534, 545, 547, 724, 725, 727, 729, 751—753, 797
 Коновалов 804
 Коновалова А. А. 35, 564, 570
 Коновалова В. А. 185
 Коновалова Р. А. 3, 4, 7, 10, 35, 37, 40, 48, 50—52, 54—56, 61, 65, 115, 117, 148, 149, 153, 186, 193, 195, 317, 321, 338, 366, 369, 371, 372, 420, 437, 460, 473, 475, 672, 699, 723, 731, 736, 738, 739, 746—748, 751, 755, 756, 763, 799, 802, 803
 Консон 372
 Конц (Konz) 553
 Конюший (Koniuszy) 601, 807
 Корриоль 798
 Косел (Cosel) 167
 Коссел 659
 Костерманс (Kostermanns) 119
 Коунлей 227, 228
 Кохли (Kohli) 805
 Коэн (Cohen) 698
 Кравков 7, 584
 Крейг (Craig) 630, 631, 640, 710, 713, 720, 721, 732, 733, 734, 736, 737, 738, 742, 748
 Крепс 670
 Кристи (Christie) 60
 Кришна (Krishna) 363, 651, 655
 Кропман (Kropman) 56, 60, 62
 Кроу (Crow) 242, 245
 Крус (Crous) 61
 Кузнецов 137
 Кузовков 6, 45, 47, 80
 Кук А. (Cook A.) 670,
 Кук Д. (Cook D.) 692, 698, 796
 Кун 52, 589, 783
 Курциус 448
 Куфнер (Kuffner) 127, 274
 Кэллан 770
 Кэпп 627
 Кюн (Kühn) 563, 708, 709
 Кюснер (Küssner) 627, 640
 Лабенский 70, 71
 Лавинь (Lavigne) 81
 Ладенбург 82, 85, 139, 140, 141, 198
 Ладжик (Lajic) 755
 Лажу 47
 Лазуевский 33, 35—37, 689, 698, 723, 763, 764, 779, 780, 808
 Лакшминараян (Lakshminarayanan) 795
 Лал (Lal) 795
 Ламан (Lahmann) 775
 Ламбертон (Lamberton) 212
 Ламсаль (Lamsal) 776, 794, 805, 806
 Ландрен (Landrin) 783
 Лапьер (Lapierre) 601
 Лассэнь 741
 Лаудер 334, 408, 480
 Лаусон (Lawson) 650, 734, 737
 Лёв (Löw) 708, 709
 Левин (Lewin) 32, 256
 Ледингем (Ledingham) 500
 Лееб (Leeb) 207
 Леже (Leger) 32, 224, 683
 Лейзеганг (Leisegang) 60
 Лейкс (Leuchs) 615—618, 626
 Лейхи (Lahey) 210, 212, 237, 248
 Леме (Lemay) 81, 321, 371
 Леонард (Leonard) 45, 47, 190, 191, 785
 Лепренс (Leprince) 767
 Лефф 710
 Ли (Lee) 729
 Либерман 35
 Либих 658
 Лившиц 236, 561
 Липп 133, 194
 Лиу (Liu) 767, 777
 Лобштейн (Lobstein) 729
 Лой (Loy) 724
 Локкер (Locker) 707
 Лонг (Long) 68
 Лоран (Laurent) 442, 779
 Лоссен 33
 Лоу (Lu) 655, 657
 Лудон 698
 Лукас (Lucas) 717
 Луц (Lutz) 32
 Магидсон 667, 670, 699
 Маджумдар (Majumdar) 764, 794
 Мадипаветиа (Madinaveitia) 563
 Майер (Maier) 32
 Майима (Majima) 584, 731, 733, 734, 740
 Мак-Леган 536, 537
 Малосс (Malosse) 765, 766
 Мамоли (Mamoli) 132
 Манних (Mannich) 111
 Манске (Manske) 7, 32, 50, 52, 56—58, 60, 62—64, 95, 106, 127, 176, 192, 274, 275, 308, 310—315, 321, 324, 329, 334, 338, 342, 345, 362, 363, 387, 388, 391, 392, 394, 396, 397, 399, 400, 402, 408, 416, 417, 492, 500, 590, 592, 735, 742—744, 757, 758, 763, 801, 803, 806, 807
 Марс (Marais) 69
 Марион (Marion) 80, 81, 127, 192, 196, 320, 321, 363, 369, 371, 492, 500, 592,

- 593, 735, 736, 742—744, 766, 806
 807
 Марквуд (Markwood) 744
 Мармэ 167
 Марсэ 658
 Мас (Mas) 754
 Маскре (Mascre) 117, 119
 Масленникова 689, 698
 Массажетов 56, 571, 572, 808
 Маттес (Maths) 768
 Маурит 648
 Машковский 8, 78, 171, 191, 192, 570, 749
 Медникян 128, 153
 Мейер 443
 Мейзенгеймер 82
 Мейн 10, 137
 Меньшиков 3, 4, 10, 40, 43—45, 47, 64, 65, 69—71, 73, 76, 77, 80, 128, 130—132, 161, 181, 185, 571, 572, 678, 681, 684, 685, 690, 698, 802, 804
 Мерк 146, 275, 338, 478, 672, 718 761, 762
 Мерлинг 140, 142—144, 198
 Мерлис 134, 136, 678, 681
 Метен (Metain) 740
 Мехта (Mehta) 764
 Мид (Mead) 657
 Миллер (Miller) 391, 758
 Мирочник 78
 Михлина 648
 Мишиль (Michiels) 796
 Мозер (Mooser) 762
 Мозетиг (Mosettig) 391
 Молловна (Mollowna) 750, 751
 Монари (Monari) 770
 Морин (Morin) 268
 Морно (Morio) 740
 Моришимо 420
 Мукерджи (Mookerjee) 782
 Мукерджи (Mukerjee) 770
 Мукхерджи (Mukherji) 780, 782
 Мурахаси (Murahashi) 584
 Мурэ 187
 Мэнн 762
 Мюллер (Müller) 372, 801, 802

 Нагаи 10, 178, 672
 Накамура (Nakamura) 517
 Напиральский 254, 298, 306, 332, 333, 359, 415, 510
 Наранг (Narang) 651, 655
 Нарита 509, 533
 Наркузиев 132, 172
 Натрадзе 648
 Нейл (Neill) 242
 Нейлор (Naylor) 797
 Нейман 537
 Никавиц (Nikawitz) 655
 Нил (Neal) 65, 68
 Ниман 10, 154
 Нинбург (Nienburg) 119
 Полле 78, 153, 274
 Поркина 4, 132, 172, 176, 185, 186, 191, 192, 562, 563, 726, 727, 749, 750, 763, 792
 Ньюболд (Newbold) 707

 Облуди (Abloudi) 657
 Оддо (Oddo) 705
 Окуда (Okuda) 181
 Онгли (Ongley) 796
 Онето (Oneto) 776, 777
 Опарина 800
 Опеншоу (Openshaw) 561, 626
 Оппенгауэр 49, 583, 584
 Орехов 3, 4, 8, 10, 40, 50, 51, 56, 65, 128, 132, 133, 136, 137, 148, 149, 161, 172, 176, 178, 181, 185, 186, 191, 192, 270, 272, 274, 317, 321, 338, 366, 369, 371, 372, 404, 437, 473, 475, 513, 517, 562, 563, 672, 723, 726, 727, 731, 736, 738, 739, 748, 751, 755, 756, 762, 763, 792, 803, 806—808
 Осада 349
 Освальд (Oswald) 32
 Оттаи (Ochiai) 181
 Ошима (Oshima) 797

 Пабраи (Pabrai) 774, 794
 Павеша (Pavesi) 755
 Паж 576
 Пайлер (Pailer) 561, 819
 Пайман (Payman) 152, 278, 527, 535, 641, 791
 Палларес (Pallares) 519
 Пари (Paris) 797
 Парихар (Parihar) 776
 Партейль 167, 172
 Пастер 223, 224, 228
 Пауль 227, 228
 Пауэр (Power) 295, 770, 794
 Пахарева 750
 Палагри 342
 Пелльтан 376
 Пельтье 10, 213, 221, 291, 460, 479, 554, 610, 689, 710, 718, 798
 Пём (Pöhm) 78
 Перейра (Pereira) 766
 Перкин 288, 289, 349, 378, 384, 385, 395, 487, 490, 492, 493, 505, 568, 616
 Перринс 295, 376
 Перро (Perrot) 32, 689, 698
 Петри 766
 Петровичко 709
 Петрцилка (Petrzilka) 640
 Пешье 731
 Пикл 604
 Пикте (Pictet) 32, 121, 124, 254, 275, 279, 302, 384, 811, 819
 Пиллай (Pillay) 713, 716, 768, 769, 790
 Пильдон 570
 Пиндер (Pinder) 300
 Пиннер 641
 Пистор (Pistor) 553
 Пиччини (Piccini) 197, 198
 Плутге (Plugge) 801
 Подвысоцкий 554
 Полекс 519
 Польсторф (Polstorff) 791
 Полякова 647, 648
 Портланж (Portelange) 321
 Поршинский (Porschinsky) 561
 Поссельт 10, 121

- Прасад (Prasad) 804
 Прайс (Price) 210, 212, 237, 242, 245, 248
 Прелог (Prelog) 44, 47, 585, 586, 590, 593, 601, 610, 619, 626, 703, 705, 779, 819
 Преображенский В. А. 120, 647, 648
 Преображенский Н. А. 110, 111, 158, 232, 236, 558, 561, 641, 643, 644, 646—648
 Преториус (Pretorius) 61
 Прилежаев 498
 Примо (Primo) 766
 Пробст 342, 440
 Прогрессов 346, 348, 749, 750
 Прокошев 709
 Проскурина 4, 10, 115, 117, 133, 134, 136, 137, 172, 178, 181, 270, 274, 420, 425, 428, 513, 515, 517, 725, 726, 763
 Пшорр 327, 329, 332, 349, 359, 442, 445, 448—450, 467
 Рабе 229
 Рабинович 4, 10, 35, 37, 115, 117, 149, 186, 193, 195, 743, 744, 746—748
 Рабкина 191, 192
 Раймон-Аме (Raymond-Hamet) 584, 586, 595, 610, 783, 784, 796
 Райт 710
 Ракшит 478
 Рапопорт (Rapoport) 38, 39, 699
 Ратнагирисваран (Ratnagiriswaran) 793, 795
 Редерман (Rederman) 212, 213
 Рей (Ray) 384, 651, 655
 Рейес (Reyes) 342
 Рейман 10, 121
 Рейнолдс (Reynolds) 152, 655
 Рейхштейн (Reichstein) 561, 689, 698, 774
 Реко (Reko) 32
 Ренц (Renz) 119
 Рети (Reti) 268
 Рибас (Ribas) 766
 Рибейро (Ribeiro) 767
 Ривера (Rivera) 800
 Риккетс (Ricketts) 763
 Римингтон (Rimington) 650, 775, 804
 Риндл (Rindl) 783
 Ритчи (Ritchie) 38, 92, 242
 Ричардсон (Richardson) 51, 56, 57
 Робике 10, 281, 442
 Робинсон (Robinson) 7, 39, 146, 201, 254, 288, 300, 303, 309, 384, 442, 454, 455, 456, 463, 480, 556, 557, 561, 593, 605, 616, 618, 619, 625, 626, 655, 780, 782, 811, 813, 814, 817—819
 Ро (Roe) 698
 Роджерс (Rogers) 47, 56, 65, 68, 69, 738, 807
 Родионов 285, 443
 Розенфельд 651, 655
 Розер 640
 Роозен 660
 Рот 52, 589, 783
 Роттенберг (Rottenberg) 787, 788
 Ротшильд (Rotschild) 167
 Рохельмейер (Rochelmeyer) 705, 707
 Рубинштейн 10, 64, 65, 678, 681, 684, 685
 Рубцов 234, 236
 Рудезек (Rudezek) 670
 Ружичка (Ruzica) 761
 Рузов (Rusoff) 65, 68
 Руйер (Rouhier) 32
 Рунге 659
 Рутс (Roets) 775
 Ручман (Rutschmann) 640
 Рюгхеймер 139
 Рютнер (Rüttner) 561
 Рябинин 681—683
 Садилов 637
 Садыков 4, 132, 723, 763, 764, 779, 780, 808
 Саксонов 132, 137, 372
 Саламон 586
 Салимузаман 790
 Салуэй (Salway) 794
 Самсонова 571, 572
 Сантерсон (Santerson) 799
 Сантос (Santos) 341, 342, 369, 371, 524, 525, 536
 Санчес (Sanchez) 766, 801
 Саргин 132
 Сарджент (Sargent) 342, 363, 796
 Саркс (Sarx) 788, 789
 Сато (Sato) 713
 Сахибов 78
 Сека (Seka) 32
 Сен (Sen) 655
 Сертиорнер 10, 442
 Сиддики Р. (Siddiqui R.) 780—782
 Сиддики С. (Siddiqui C.) 7, 713, 716, 750, 753, 780—782, 790
 Сидорова 110, 111
 Сидякин 40, 47, 771
 Син (Hsing) 527
 Сисней (Cisney) 699
 Скотт (Scott) 699, 761
 Скотт-Грей 167
 Скрауп 214
 Смайлс 486
 Смирнова 648
 Смит С. (Smith C.) 132
 Смит Т. (Smith T.) 290, 627, 630, 640
 Смит Х. (Smith) 290
 Смолл (Small) 32
 Снельден (Snelliden) 784
 Сипгирев 698
 Соваж (Sauvage) 601
 Соколов А. 132
 Соколов В. 808
 Солдаши 176
 Сорокина 751
 Спаский 172
 Спилфогель (Szpilfogel) 626, 705
 Стенхоуз (Stenhouse) 185, 790
 Степанов 80, 564, 565
 Степанова 119, 120
 Стойс (Stacc) 707
 Стивен (Stephen) 626
 Сугасава (Sugasawa) 303
 Сузуки (Suzuki) 394, 728—730, 753

- Суон (Swan) 584, 586
 Сыновельский (Synowielsky) 670
 Сырнева 78, 132, 274, 699
 Сюй (Hsü) 754

 Такахашаши (Takachaschi) 750, 751
 Тамура (Tamura) 733, 734
 Тан (Tan) 777
 Танака (Tanaka) 725, 752
 Тандёр (Tandeur) 759, 761
 Танрэ 82, 83, 197, 627, 649, 675
 Таппи (Tuppy) 38
 Таран 689, 698
 Тарбелл (Tarbell) 698, 699
 Таривердиева 779
 Таубёк (Tauböck) 119
 Тафель 30, 129, 134, 571
 Тейлор (Taylor) 763, 819
 Тerasака (Terasaka) 769, 770
 Терехов 78
 Тибумери 460
 Тидт (Tiedt) 51, 56
 Тимен (Timen) 770
 Тиммис (Timmis) 627, 630, 640
 Тирфельдер (Thierfelder) 303
 Титц 440
 Тиффно 3
 Тодд (Todd) 523, 530, 536
 Томас (Thomas G.) 670
 Томас (Thomas B.) 212, 237, 248
 Томе (Thomä) 106
 Томимура (Tomimura) 725
 Томита (Tomita) 517, 523, 534, 547
 Томс (Thoms) 32, 688, 770
 Томсон (Thompson) 640
 Тонкин (Tonkin) 777
 Топпс (Topps) 737
 Тосикадзу (Toshikazu) 752
 Траубе 663, 665
 Триер (Trier) 32
 Трохслер (Troxler) 640
 Тэзон 112
 Тьютин (Tutin) 708

 Уайт (White) 721, 765
 Угрюмов 109, 111
 Уео (Uyeo) 425, 547
 Уили (Wiley) 592
 Уилкинсон (Wilkinson) 68
 Уинтерштейнер 721
 Уиткоп (Witkop) 553, 579, 584, 586, 593, 610, 792
 Уль (Uhl) 640, 705
 Ульферт (Ulfert) 735
 Уолли (Whalley) 523
 Уормлей 592
 Уоррал (Worral) 584
 Уоррен (Warren) 51, 56, 57, 60, 62, 64
 Уоткин (Watkins) 758
 Уотт (Watt) 63
 Уэл (Whal) 281
 Уорк (Work) 777

 Файст 388, 404
 Фальтис (Faltis) 531, 537, 540
 Фанта (Fanta) 698

 Фелли (Felley) 47
 Фентон (Fenton) 196
 Феофилактов 115, 117
 Фелькер (Völker) 742, 743
 Фигдор (Figdor) 777
 Финкельштейн 302
 Фишер Р. 342
 Фишер Э. 661
 Флам (Flam) 590
 Флориани (Floriani) 789
 Флюкигер 536
 Фодор 273, 274
 Фолкерс (Folkers) 595, 599, 601, 709
 Фольгарт 34
 Фонгерихтен 442, 444
 Фонтен (Fontaine) 709
 Форсит (Forsyth) 593
 Форст 227
 Форэ 536
 Фрагнер (Fragner) 721
 Фрайнд 167
 Франк (Frank) 698
 Фрауде 786
 Фрейденаберг (Freudenberg) 733, 734, 738
 Фрейнд 284, 295, 329, 408, 417, 442, 460, 500, 788
 Френкель (Fränkel) 32
 Френкель-Конрат (Fraenkel-Konrat) 708
 Фрид (Fried) 721
 Фритче 6, 10, 288, 299, 565
 Фу (Fu) 655, 657
 Фудзита (Fujita) 517
 Фукуда (Fukuda) 722
 Фурно 161, 576

 Хагиниwa (Haginiwa) 181
 Халлер (Haller) 774, 783
 Хан (Hahn) 584
 Хантер (Hunter) 742, 743
 Ханфорд (Hanford) 655
 Харвей (Harvey) 707
 Хартуич (Hartwich) 775
 Хейл (Heyl) 386, 723, 724
 Хейлль (Heill) 243, 245, 269, 348
 Хейсен (Huisgen) 626
 Хейслер (Heisleur) 773
 Хеккель (Heckel) 783
 Херс (Hairs) 751
 Хейорт (Haworth) 300, 337, 713, 716
 Хефтер (Heffter) 32, 256, 683
 Хикс (Hicks) 127
 Хит (Heath) 650
 Хокинс (Hawkins) 786
 Хольдбергер (Holdberger) 78
 Хосино (Hoshino) 564, 605
 Хроматка (Hromatka) 337, 716
 Хуанг (Huang) 655, 657, 699, 777
 Хугес (Hughes) 38, 92, 242, 243, 245
 Хэрц (Herz) 77
 Хьелт (Hjelt) 32, 483

 Царев 94
 Цвикки (Zwicky) 775
 Цейва (Zeyva) 728
 Цейер 766

- Цзи (Chi) 722, 777
 Цуда (Tsuda) 181
 Чамичан 197, 198
 Чарма (Charma) 795
 Чаттерджи (Chatterjee) 324—326, 590, 804
 Чжан (Chang) 527, 722, 767, 777
 Чжоу (Chou) 527, 593, 655, 657, 722, 777
 Чжуань (Chuan) 767, 777
 Чжэнь (Chen) 524, 707, 722, 729, 730, 754, 761, 768
 Чичибабин 643, 648, 800
 Чопра (Chopra) 731, 805
 Чоудхри (Choudhry) 753
 Шантавый (Santavy) 689, 698, 699
 Шарапов 321
 Шарп (Sharp) 731, 734, 736, 785, 786, 790
 Шацкий 32
 Шварц (Schwarz) 782
 Шварцман 80, 81
 Швицер (Schwyzer) 32, 590
 Шевалье (Chevalier) 376, 800
 Шееле 658
 Шёллер (Schöller) 132
 Шейинг 99
 Шейнкер 699
 Шенбергер (Schönberger) 716
 Шёпф (Schöpf) 137, 281, 303, 442, 454—456, 463, 467, 813, 814, 819
 Шильд (Schild) 729
 Шлегер (Schläger) 207
 Шлеммер (Schlemmer) 440
 Шлинтц (Schlientz) 640
 Шлитлер (Schlittler) 342, 372, 595, 761, 772, 773, 780, 782, 787, 788, 792
 Шлоттербек (Schlotterbeck) 758
 Шмидт Н. 553
 Шмидт Е. (Schmidt E.) 10, 32, 150, 161, 295, 808
 Шмидт Ю. (Schmidt) 32
 Шмук 32, 121, 127
 Шнейдер 686
 Шольтц (Scholtz) 537, 584
 Шапов 115, 117
 Шпет (Späth) 35, 38, 112, 121, 125, 127, 130—133, 167, 186, 256, 258, 269, 272, 274, 304, 306, 307, 329, 331, 334, 337—339, 381, 391, 392, 399, 402—404, 440, 515, 519, 540, 548, 561, 592, 651, 653, 655, 674, 675, 683, 716, 726, 727, 732, 734, 755
 Шпигель 10, 576
 Шпильфогель (Szpilfogel) 626, 705
 Шрейбер (Schreiber) 768
 Штейн (Stein) 563
 Штельдт (Steldt) 768
 Штерн (Stern) 176
 Штокман (Stockmann) 773
 Штолль (Stoll) 627, 630, 633, 635, 636, 640, 720
 Штреккер 213, 229
 Штро (Stroh) 592
 Штукерт 212
 Штютцель (Stützel) 707
 Шу (Shou) 527, 593, 657, 722, 774
 Шу (Shu) 527, 722, 774, 779
 Шуанг (Chuang) 526, 527
 Шукман (Schuckmann) 716, 788, 789
 Шульце (Schulze) 734, 735
 Щукина 699
 Эбнотер (Ebnother) 553
 Эванс 69
 Эдуардс (Edwards) 736, 744
 Эйгустер (Euguster) 561, 807
 Эйкман 387
 Эйлер (Euler) 562, 563
 Эйхгорн 176
 Элдерфилд (Elderfield) 732, 734, 785, 786
 Эмде 22, 27
 Энгель (Engel) 759, 761
 Энслин (Enslin) 590
 Эренштейн (Ehrenstein) 121, 132
 Юинс (Ewins) 167, 787, 788
 Юнусов 4, 40, 47, 317, 321, 338, 346, 348, 366, 369, 371, 372, 428, 430, 437, 473, 475, 672, 723, 731, 732, 739, 745—747, 749—751, 755, 756, 771, 810, 819
 Юрашевский 80, 119, 120, 420, 425, 564, 565, 570, 571
 Юэн (Ewen) 530
 Яковлева 425, 428
 Ян (Jang) 106, 655, 657
 Яно (Jano) 524, 525
 Яриш (Jarish) 185

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

- Абрин 562, 564
 Абротанин 805
 Аглюкон 700
 Адлумидин 310
 — строение 310, 311
 Адлумин 313
 — строение 313, 314
 — физические и химические свойства 313
 Адсорбция 20
 Азаридин 767
 Азарин 730
 Азелаиновая кислота 38
 Аймалин 780
 Аймалинин 780
 Аймалицин 780, 781
 Акониин 732
 Аконитин 731, 732, 739, 749
 — открытие 10, 731
 — противоядный 740
 Аконитион 733
 Аконитолин 733
 Акониты 731, 809
 — связь с алкалоидами, выделенными из дельфиниума 748
 — содержание алкалоидов 731, 732
 Акридин, производные 237
 Акрихин 236
 Акроницидин 210
 — строение 210, 211
 — физические и химические свойства 210
 Акроницин 245
 — строение 245—248
 — физические и химические свойства 245
 Акронициновая кислота 245
 Актинодафнин 363
 — строение 364, 365
 Акуаменин 790
 Акуаммигин 790
 Акуаммидин 789
 Акуаммилиин 790
 Акуаммин 789
 Акуаммицин 790
 Акутумин 753
 Алангин 776
 Алгинин 723
 Алкалоиды аморфные 790
 — ациклические 32, 672 сл.
 — биохимическая роль в растении 809 сл.
 — важнейшие, открытие 10
 — вератровые 700
 — двойные соли 18
 Алкалоиды, классификация 30—32
 — кураре 547 сл.
 — локализация в растении 12
 — механизм образования в растении 811 сл.
 — неуставленного строения 717 сл.
 — образование в растении 809
 схема Робинсона 817 сл.
 теория Пиктэ и Робинсона 811
 — опийные см. Опийные алкалоиды
 — определение понятия 9
 — открытие, исторические данные 10, 11
 — процентное содержание в растениях 12
 — разделение смеси см. Разделение алкалоидов
 — распространение в растительном мире 11
 — растворимость 14, 17
 — растворители 14, 17—19
 — с 10-членным кольцом 251 сл.
 — свободные, кристаллизация 17—19
 — сила основности 19, 20
 — синтезы, см. Синтез
 — соли, см. Соли алкалоидов
 — стероидные 700 сл.
 — структура, установление 21 сл.
 — типа коридалина 250
 — типа оксиакантина 251 сл.
 — феноляты 20
 — фитосинтез 817
 — форма нахождения в растениях 13
 — хиные, синтезы 228 сл.
 Алкалоид А 552, 772, 785
 Алкалоид В 552, 772, 785
 С-Алкалоид UB 552
 Алкалоид С 772, 785
 Алкалоид D 772
 Алкалоид L 772
 Алкалоид M 772
 Алкалоид N 772
 Алкалоид V 740
 С-Алкалоид X 552
 Алкилдигидроберберин 383
 Алкилирование интрамолекулярное 144, 145
 Аллоиохимбин 576
 Аллокасиновая кислота 760
 Аллокриптопин 12, 212, 496, 506
 — синтез 498, 499
 — строение 497, 498
 — физические и химические свойства 497
 Аллопсевдокодеин 451

- Аллосоланиданол 703
 Аллоципхонамин 606
 Алоперин 763
 Альстирин 586, 785
 Альстонидин 785
 Альстонилин 786
 Альстонин 785
 Амбалин 536
 2-н. Амил-4-метоксихинолин 203
 2-н. Амилхиполин 203
 Аммодендрин 133
 — синтез 135
 — строение 134, 135
 — фармакологические свойства 137
 — физические и химические свойства 134
 Аммотамнин 763, 764
 Аморфные алкалоиды А и В 790
 Анабазин 3, 10, 120, 121, 128 сл. 813
 — группа 79, 129
 — и лупинин, метод разделения 21
 — открытие 10, 128
 — синтез
 по методу Меншикова и Григоровича 131, 132
 по методу Шпета 130
 — строение 128—130
 — фармакологические свойства 132
 — физические и химические свойства 128
 Анагирип 134, 172, 766
 — продукты восстановления 175
 — продукты окисления 175
 — строение 172—175
 — физические и химические свойства 172
 Анатабин 120, 121, 132
 — строение 133
 Ангаламин 256, 257
 — синтез 269, 262
 — строение 259, 262
 Ангалидин 258
 — строение 266, 267
 Ангалин см. Горденин
 Ангалинин 257, 258
 — строение 267, 268
 Ангалолидин 256, 257
 — синтез 262—264
 — строение 262—264
 Ангалонин 256, 257
 — синтез 264, 265, 266
 — строение 264, 265
 Ангидробербериловая кислота 377
 Ангидродегидрохелидонин 437
 Ангидро-дес-N-метилгалантин 427
 Ангидро-дес-N-метилликорин 427
 Ангидро-дес-N-метилхелидонин 432
 Ангидродидегидрохелидонин 437
 Ангидролупинин 161, 163
 Ангидроплатинецин 53, 54
 Ангидропротопин 493
 Ангидротетрагидро-дес-N-метилкорика-
 видин 503
 Ангидротетрагидро-дес-N-метилкорика-
 вин 500
 Ангидротетрагидро-дес-N-метилпротопин
 494
 Ангидротетрагидрометилкриптопин 488
 Ангидроэргонин 155
 Андолин 120
 Аннотинин 806
 Анолобин 362
 Анонаин 369
 — синтез 370
 — строение 369
 Анторин 740
 Антраноилликоктонин 744
 Апоатропин 147
 Аповеллозидин 789
 Аповеллоизин 789
 Аповеллозол 789
 Апоконессин 714, 715
 Апоморфин 326, 330, 448, 486
 — строение 448
 — фармакологические свойства 486
 Апонарцеин 293
 Апорейдин 755
 Апорейн 755
 Апорфин 251
 — группа 250, 326
 — синтез 327
 Апофилленовая кислота 282
 Апохинамин 608
 Апохинидин 224
 Апохинин 227
 Апоэризонин 600
 Апо-β-эритроидин 597
 Арахин 762
 Арекаидин 106
 — строение 107—109
 — физические и химические свойства
 107
 Ареколидин 106, 107
 Ареколин 106
 — группа 79
 — синтез Данковой, Сидоровой и Пре-
 ображенского 110
 — синтез Угрюмова 109, 110
 — строение 107—109
 — фармакологические свойства и при-
 менение в медицине 111, 112
 — физические и химические свойства 107
 Арибин 566
 Арицин 798
 Армепавин 317, 756
 — синтез 320
 — строение 318, 319
 — фармакологические свойства 321
 — физические и химические свойства 318
 Аромолин 527
 — строение 529
 Артаботрин 341
 Артаботринин 362
 Артарин 770
 Аспидозамин 787
 Аспидозин 787
 Аспидосперматин 787
 Аспидоспермин 786
 Атероспермин 766
 Атизин 737
 Атролактиновая кислота 139
 Атропамин 147
 Атропин 137—146
 — открытие 10, 137
 — строение 138 сл.
 — схема образования в растении по
 Робинсону 813

- Атропин, фармакологические свойства и применение в медицине 153
 — физические и химические свойства 137, 138
 Атроповая кислота 139
 Атросцин см. Скополамин
 Ауреин 48
 Аурикулярин 795
 Ауротензин 391
 Афилидин 3, 181
 — строение 181—185
 — физические и химические свойства 181, 182
 Афиллин 3, 181
 — строение 182—185
 — фармакологические свойства 185
 — физические и химические свойства 181, 182
 Ахиллеин 805
 Ацетил- α -аминоникотин 127, 128
 Ацетилбруциноловая кислота 614
 N-Ацетилиодоктинол 691
 N-Ацетилмецкалин 256, 257
 2-Ацетилциррол 800
 Ациклические алкалоиды 32, 672 сл.
 Ацтехин 517
 Аяконин 742
 Аяцин 742
 Аяцинин 742
 Аяциноидин 742
- Баккарин 805
 Бакалхозин 778
 Баптитоксин см. Цитизин
 Баптифилин (алкалоид Р₃) 766
 β -Бебирин см. β -Хондродендрин
 Бензилиденгармин 568
 Бензилизохинолин, производные 249 сл.
 Бензилтетрагидроизохинолин, производные 249, 275, 458 сл.
 Бензоилпсевдотропеин см. Тропакокаин
 Бензоилэкогонин 154
 Бербаин 507, 524, 526
 Бербераль 377, 378
 Бербериловая кислота 377 сл.
 Берберин 374, 376, 395, 405, 409, 412, 438, 498, 504
 — алкалоиды типа берберина 374
 — нахождение в растениях 376
 — превращение в гидрастинин 383
 — синтез 384—386
 — строение 377
 — физические и химические свойства 376, 377
 Берберолин 377
 Бербероновая кислота 379
 Берберубин 381
 Бикукуллин 308
 — синтез 309, 310
 — строение 309
 — физические и химические свойства 308, 309
 Бикуцин 312
 Бикхаконин 736
 Бикхаконитин 736
 Бишлера и Напиральского реакция 298, 332, 415
- Болдин 355—358, 362
 Брактамин 756
 Брактеин 12, 756
 Брауновский распад 27, 28
 Бромокодиды 451
 Бруцин 610—626
 — ненасыщенный характер 612
 — продукты окисления 611
 — строение 611—523
 — фармакологические свойства 626
 — физические и химические свойства 610, 611
 — характер атомов азота 611
 — — кислородных атомов 612
 Бруциновая кислота 611
 Бруциноловая кислота 613
 Бруцинолон 614, 621
 Бруцинолоновая кислота 621
 Бруциноновая кислота 613
 Будругаинин 768
 Будругаин 768
 Буксин 536
 Бульбокапин 329, 334
 — синтез O-метилового эфира 332, 333
 — строение 330
 — фармакологические свойства 334
 — физические и химические свойства 330
- Вазидин см. Пеганин
 Валерин 800
 Валероидин 149, 150
 Валлезин 787, 788
 Веллозин 788, 789
 Вератрамин 710, 712
 Вератридин (аморфный вератрин) 720
 Вератрин 718
 — кристаллический 718
 Вератровая кислота 3
 Вератровые алкалоиды 700
 Вератрозин 710, 712
 Вертициллин 722
 Вертицин 722
 Ветчин 776, 777
 Виллальстонин 786
 Вильфоридин 774
 Винилфенантрен 328
 Винин 792
 Виргилидин 766
 Виргилин 766
 Виридифлорин 76
 Виридифлориновая кислота 76
 — синтез 77
 Вомипирин 625, 626
 Вомицидин 624
 Вомицин 610, 611
 — строение 624—626
 Вомициновая кислота 625
 Ворепин 407, 408
 Восстановители 30
 Восстановление 30
- Галаптамин 425
 — строение 427
 Галантин 425
 — строение 426
 Галегин 675, 699

- Галегин, синтез 677
 — строение 676
 Галипин 203
 — синтез 205
 — строение 204, 205
 — физические и химические свойства 203, 204
 Галипоидин 203
 Галиполин 203
 — синтез 207
 — строение 206, 207
 — физические и химические свойства 203, 206
 Галостахин 684, 699
 — строение 685
dl-Галостахин 685
 Ганадамин 797
 Ганиарин 793
 Ганссена кислота 614
 — строение 615
 Гармалин 565, 651
 — синтез 568—570
 — строение 566
 — физические и химические свойства 565
 Гарман 566, 782
 Гармин 6, 10, 565—570, 651
 — синтез 568, 569, 570
 — строение 566—568
 — фармакологические свойства 570
 — физические и химические свойства 565
 Гармин и гармалин, метод разделения 19
 Гарминовая кислота 566
 — строение 566, 567
 Гарриин 776, 777
 Гасслерин 789
 Гедиотин 795
 Гейссоспермин 788
 Гексагидроколхицин 697
 Гексалупин 192
 Гелиотридан 40, 42, 48
 — окси- 45, 46
 — синтез по методу Леонарда 45
 — синтез по методу Менъшикова 44
 — синтез по методу Прелога и Залапа 44
 — строение 43
 Гелиотриден 42, 48
 Гелиотридин 40, 41
 — строение 42
 Гелиотрин 40, 41, 43, 48
 — окись 40
 — строение 41
 Гелиотриновая кислота 40, 41, 46
 — строение 41
 Гельземин 592
 — строение 592
 Гемипинимид 378
 Гемипиновая кислота 276, 285, 325, 405, 409, 410
 — строение 286
 — физические и химические свойства 285
 Генистеин 765
 Генцианин 115
 — строение 116, 117
 — физические и химические свойства 116
 Генциановая кислота 116
 Гермерин 720, 721
 Гермидин 720, 721
 Гермин 721
 Гермитрин 720, 721
 Героин 486
 Герпестин 794
 Гесса реакция 35
 Гетератизин 737
 Гетизин 737
 Гигрин 33—35, 154
 Гигриновая кислота 33
 Гигролин 33, 35
 Гидрасталь 296
 — строение 296
 Гидрастин 295
 — синтез 299, 300
 — строение 298
 — фармакологические свойства и применение в медицине 300
 — физические и химические свойства 295
 Гидрастинин 295
 — синтез 298
 — строение 296
 — фармакологические свойства и применение в медицине 300
 — физические и химические свойства 295, 296
 Гидрогидрастинин 296, 297
 — синтез 299
 Гидрокопхинин см. Гидрохинидин
 Гидрокотарнин 281, 286
 Гидрокотилин 776
 Гидрокупреин 226—228
 Гидроскополин 151, 152
 Гидротропидин 141, 151
 Гидрохинидин 227
 Гидрохипин 226, 229
 — синтез 229 сл.
 Гидрохининон 232
 Гидрохинотоксин 226
 — синтез 231
 Гидроцинхоинидин 225, 226
 Гидроцинхонин 224, 229
 — строение 225
 — физические и химические свойства 224, 225
 Гидроцинхонинон 225
 Гидроцинхотоксин 225
 Гидроэргонидин 156, 157
 Гименодиптин 797
 Гиндарин 753
 Гиндаринин 753
 Гиндарицин 753
 Гиосциамин 137 сл.
 — переход в атропин 138
 — рацемизация 138
 — фармакологические свойства и применение в медицине 153
 — физические и химические свойства 137, 138
 Гиосцин см. Скополамин
 Гипаконитин 731, 733
 Гипафорин 562, 563, 595
 — строение 563
 Гипоквебрахин 787
 Гиргепсонин 119

- Гиргенсонин, синтез 120
 — строение 119, 120
 Глауцентрин 342
 — строение 345
 Глауцин 342, 346
 — синтез 343, 344
 — строение 343
 — фармакологические свойства 345
 — физические и химические свойства 343
 Глиоксалин см. Имидазол
 Глюкопин 290
 — синтез 290
 — физические и химические свойства 290
 Годорин 729
 Голарренин 790, 791
 Голарримин 790, 791
 Голаррин 790, 791
 Гомогигриновая кислота 36
 Гомоизопилоповая кислота 644
 Гомоликорин 724
 Гомомерохинен 232
 Гомооксииптантин 193
 Гомопилоповая кислота 642, 643, 644
 Гомопиптамин 195
 Гомопиптантин 193
 Гомостефанолин 752
 Гомотермопсин 763
 Гомотрилобин 533
 Гомофлеин 759
 Гомохелидонин 436
 — строение 436
 Гомохинин 228
 Гомодинхолойпоновая кислота 230
 Горденин 683
 — синтез 684
 — строение 683
 Гофмана реакция 22
 Гофманский распад 22—27
 Грамин 562
 Гранатанин 197
 Гранатовая кислота 200
 — строение 200, 201
 Гранатолин 199
 Грантианин 68
 Грантиапиновая кислота 68
 Гуанин 658, 661
 — синтез 662
 — строение 661, 662
 — физические свойства 659
 Гуваколин 106, 107
 — строение 111
 — физические свойства 107
 Гувацин 106
 — строение 111
 — физические и химические свойства 107
 Гуннемапин 499
 Дамасценин 686
 — синтез 686, 687
 — строение 686
 Дафнапдрин 527, 535
 — строение 527
 Дафнолин 527, 535
 — строение 529
 Даурадин 799
 Даурицин 506, 509, 518
 Даурицин, строение 509—512
 Дегидрокоридалин 408, 411
 — строение 410
 Дегидролауданозолин 303
 Дегидроморфин см. Псевдоморфин
 Дегидросинактин 394
 Дегидроталиктрифолин 417
 Дегидропинхонин 222
 Дезокси Кодеин 452
 Дезоксипеганин 653
 — синтез 653, 654
 — строение 653
 Дезоксиретронецин 49, 50
 Дезоксистрихнин 612
 Делартин 747, 748
 Делатин 743
 Дельбин 747
 Делькозин 744
 Дельсемин 745, 749
 Дельсин 746, 749
 Дельсолин 744
 Дельсонин 744
 Дельталин 746
 Дельфамин 746
 Дельфатин 747
 Дельфелин 743
 Дельфизин 741
 Дельфинин 741
 Дельфиноидин 741
 Деметилирование, методы 29
 Демиссидин 709
 Демиссин 701, 708
 Дендробин 729
 Дендробиновая кислота 730
 Дес-N-метилдаурицин 509—511
 Дес-диметилпиперидин 23
 Дес-N-метилкодеин 452, 453
 Дес-N-метилкодеин, изомеры 452
 Дес-N-метилкоридалин 413, 414
 Дес-N-метилхелидонин 434
 Дес-основания 23
 Диверсин 753
 Дигидроаллокриптопин 497
 Дигидроаммодедрин 134
 Дигидроатизин 737
 Дигидроберберин 382
 Дигидровомидин 624
 Дигидрогалегин 676, 677
 Дигидрогармалин 566
 Дигидрогельзеин 592
 Дигидродегидрокоридалин 411
 Дигидроисрвин 711
 Дигидрокодеинон 469, 472
 Дигидрокорикавидин 503
 Дигидрокорикавин 502
 Дигидрокриптопин 487
 Дигидролизергиновая кислота 632
 — синтез 632, 633
 Дигидроменпизарин 534
 Дигидроморфинон 472
 Дигидроокси Кодеинон 473
 Дигидросипомепин 475
 Дигидропикотирип 125
 Дигидропаверин 278
 Дигидрорубервин 711
 Дигидрострихнинон 622
 Дигидрострихполин 612

- Дигидрострихнолон 622
 Дигидросферофизин 679, 681
 — строение 679, 680
 Дигидротебаинон 469, 471
 Дигидротебакодин 476
 Дигидроципхон 225
 Дигидроципхонин 222
 Дигидроэргокристин 635
 Дигидроэргокристин 635
 Дигидроэрготамин 635
 Диизохинолин, производные 250 сл.
 Дикмановская конденсация 159
 Диконхинин 798
 Дикроталин 69
 Дикроталиновая кислота 69
 Диктамин 208
 — строение 208, 209
 — фармакологические свойства 210
 — физические и химические свойства 208
 Диктамининовая кислота 208
 Дилаудид (дигидроморфин) 472, 486
 Дилупин 764
 Диметилморфол 445
 Диметилпиперидин 23
 2,6-Диметилпиперидин 80
 Динитрострихнол 613
 Динитрострихнолкарбоновая кислота 613
 Диоксигелиотридан 45
 2,9-Диокси-3-диметоксипротоверберин 403
 Ди-N-окись лупанина (трилупин) 177
 Дионин 486
 Диоскорин 727
 Диштерин 564, 570
 — строение 565
 — физические и химические свойства 564
 Дисиномепин 477
 Дигаин 784
 Дифиллин 758
 Дихлорплатипептин 53
 Дихроидин 655, 656
 Дихроин А (α) 655
 Дихроин В (β) 655
 Дицептрин 348, 365
 — синтез 349, 350
 — строение 348, 349, 350
 — физические и химические свойства 348
 Диципхонин 798
 Доместинин 350
 — строение 351
 Донаксарин 562, 563
 Донаксин 562, 563, 570
 Дорифорин 766
 Дроморап (3-оксн-N-метилморфин) 460, 486
 Эпгаденин 723, 724
 Зонгорин 739
 Ибоган 783
 Ибогин см. Ибоган
 Иезаконитин 734
 Изатидин 58
 Изатипецин 59
 Изатипециновая кислота 59
 Изатипециновая кислота, строение 59. 60
 Иервин 710
 — группа 710
 — строение 710 711
 Изоакропицдин 210
 Изоаммодедрин 133
 — строение 136
 Изоапэритроидин 597
 Изоатизин 737
 Изогелиотриден 50
 Изогермин 721
 Изодигидросферофизин 680
 Изодиктамин 208
 Изодоместинин 350
 — строение 351, 352
 Изоиервин 710
 Изоиохимбин (мезоиохимбин) 576, 583
 Изокаликантин 590, 592
 Изокодеин 451, 452
 Изококамин 154
 d-Изококлаурин 317
 Изоконессимин 713
 — строение 715
 Изокорибульбин 417, 419
 Изокоридин 338
 — строение 338—341
 — фармакологические свойства 341
 — физические и химические свойства 338
 Изокорипальмин 399
 — синтез 400
 Изолизергиновая кислота, 631, 632 сл.
 Изолобинанидин 95, 96
 — строение 105
 Изолобинин 95, 96, 104
 — фармакологические свойства 106
 d- α -Изолупанин 191
 Изоморфин 451
 Изонаркотин 287, 288
 Изоникотин 120, 121
 Изопельтьерин 82, 83, 91
 — синтез 92
 Изопилокарпин 641, 642
 — физические и химические свойства 642
 Изоплатифиллин 54
 Изоморондин 149, 150
 Изопропилпилозинин 648
 Изопротоверин 720
 Изоретронекапол 48, 49 69, 71
 Изорубиервин 710
 Изосартен 191, 192, 194
 Изостемонидин 729
 Изоталатизидин 738
 Изотебаин 12, 371
 — строение 371
 — фармакологические свойства 372
 — физические и химические свойства 371 сл.
 Изотетраидрин 524, 525, 531
 Изотомин 801
 Изотрилюбин 507, 533
 Изофебрифугин 655, 656
 Изофизостигмин 601
 Изохалоперин 771
 Изохинидин 224
 Изохинолин, производные 31, 249 сл.
 Изохинолиновые алкалоиды 249 сл.

- Изохинолиновые алкалоиды, деление на группы 249
 — методы синтеза 254, 255
 — схема образования в растении по Робинсону 813 сл.
 Изохондронендрин 507, 536—539, 544
 Изовоэдиамин 573
 Имидазол, производные 31, 641
 Импералин 721
 Индаконитин 736
 Индикаин 799
 Индикамин 799
 Индол, производные 562
 Индолинолы 602
 Индолиноны 602
 Индолины 602
 Индофенантридин, производные 250
 Инсуларин 507, 545
 Инсулариновая кислота 545
 Интегрримин 62
 Интегрринициновая кислота 62
 Интрамолекулярное алкилирование 144, 145, 163
 Иобприн 577, 584, 585
 — синтез 580
 Иобирон 580
 — синтез 581
 Иохимбен 576, 583
 Иохимбин (коривантидин) 10, 576, 782, 815
 — изомеры 576, 583
 — строение 577—580
 — фармакологические свойства 584
 — физические и химические свойства 574, 576
 Иохимбовые кислоты 577
 Иохимбол 577
 Иохимбон 577

 Казеалутин (*l*-пзокорипальмин) 758
 Казеапин (тетрагидропальматин) 758
 Казимиринон 770
 Казимироэдин 770
 Калабарин 601
 Калебассин 552
 Калебассинин 552
 Каликанин 591
 Каликантин 590, 592
 Каликантин 590
 — строение 590
 Каликотамин 764, 765
 Каликотомин 764
 Камассин 792
 Камнесгрин 804
 Кападин 386
 Капауридин 397, 398
 Капауримин 397
 — строение 398, 399
 Капаурин 397
 — строение 397, 398
 Капнодин 310
 — строение 311
 Капсадин 687
 — синтез 688
 Карнегин 269
 — синтез 269, 270
 — строение 269, 270

 Карнегин, физические и химические свойства 269
 Карпаин 33, 38, 39
 — фармакологические свойства 39
 Карпамовая кислота 38, 39
 Карпирин 38
 Карполин см. Пилозин
 Кассадин 759, 760
 Кассаин 759, 760
 Кассаиновая кислота 760
 Кассаммин 759, 760
 Катидин 773
 Катин 773
 Катинин 773
 Квебрахамин 786, 787, 792
 Квебрахин см. Иохимбин
 Квирандин 789
 Кетодигидрохиназолин 656
 Кетоиобирин 577
 — синтез 582, 583
 — строение 582
 Кижнера реакция 90
 Кислота Ганссена 614
 — строение 615
 Кислоты, применяемые для перевода алкалоидов в соли 18
 — солей алкалоидов 13
 Клаватин 806, 807
 Клаватоксин 806
 Классификация алкалоидов 30—32
 Кобузин 738
 Кодамин 307, 308
 Кодеин 10, 442, 448, 462
 — бромопроизводные 451
 — изомеры 451
 — получение из морфина 443
 — строение 443
 — фармакологические свойства и применение в медицине 486
 — физические и химические свойства 443
 — хлорпроизводные 451
 β -Кодеин см. Неопин
 Кодеинон 451
 Кокаин 10, 153—160, 813
 — применение в медицине 160
 — реакция перехода к атропину 155
 — синтез 157
 — — полный Вильштеттера 158—160
 — — частичный 158
 — строение 154, 155
 — схема образования в растении по Робинсону 813
 — фармакологические свойства 160
 — физические и химические свойства 154
 — и дииннамилкокаин, содержание в листьях коки 154
 Кокаинизм 160
 Кокамин 154
 Коклаурин 315, 506
 — строение 315, 317
 — физические и химические свойства 315
 Кокоберберин 212
 Кокулдин 428
 — строение 430
 — физические и химические свойства 428

- Кокулин 428
 — строение 430
 — физические и химические свойства 429
 Кокусанин 769
 Кокусанилин 769
 Кокусаниполин 769
 α - и β -Колубрин 610
 Колумбаин 400, 401
 Колхамин 690
 — строение 698
 Колхинол 695
 — метиловый эфир, синтез 695, 696
 Колхицин 697
 Колхицерин 689
 Колхицин 13, 689—699
 — побочные алкалоиды
 алкалоид А — 690, 691
 » В — 690, 691
 » С — 690, 691
 » G — 690, 691
 » I — 690, 691
 » D — 690, 691
 » E — 690, 691
 » F — 690, 691
 — содержание в безвременнике 689
 — строение 690—695
 — физические и химические свойства 689, 690
 Колхициновая кислота 692
 Комбретин 775
 Компланатин (L_2 , L_3 , L_4) 806
 Копаин 790, 791
 Копармин 790, 791
 Конвокаин 149
 Конволамин 3, 148, 149
 — фармакологические свойства 153
 Конвольвидин 148
 Конвольвин 3, 148, 149
 — фармакологические свойства 153
 Конвольвидин 148
 Конгидрин 82, 85, 86
 Кондельфин 747
 Конденсация дикмановская 159
 — α -пиколоина с альдегидом 85, 92
 Кондолин 61
 Конессидин 713, 790
 — строение 716
 Конессимин 713, 790
 — строение 715
 Конессин 713, 790
 — строение 713, 714
 Конинин 82
 — группа 79
 — синтез 85
 — строение 83—85
 — фармакологические свойства и применение в медицине 94
 — физические и химические свойства 82, 83
 Конимин 790, 791
 Копирин 84
 γ -Коницин 82, 88
 — синтез 88, 89
 Конпценны 88
 Конкурхин 713, 790
 — строение 715, 716
 Конкурхинин 790
 Конкусонин 799
 Кополлин 134
 Консолидин 744, 779
 Конхаирамидин 798
 Конхаирамин 798
 Конхинамин 797
 Конхипин см. Хинидин
 Коптизин 392
 — синтез 393
 — строение 393
 — физические и химические свойства 392, 393
 Корексимин 392
 Кордрастин 311
 Корибульбин 417
 — строение 418
 — фармакологические свойства 419
 Коридалил 374, 408, 417, 419
 — алкалоиды типа коридалина 250
 — переход от корикавина 502
 — переход от пальматина 412
 — переход от папаверина 415
 — синтез 414—416
 — строение 408—414
 — физические и химические свойства 408
 Коридальдин 389, 409
 — строение 409
 Коридин 12, 338
 — строение 338—340
 — физические и химические свойства 338
 — фармакологические свойства 340
 Корикавамин 500, 506
 Корикавидин 502
 — переход к ряду берберина 504
 — строение 503
 Корикавин 500, 506
 — переход к коридалину 502
 — строение 500
 Коринантеаль 589
 Коринантеидин 586
 Корипантеин 586
 Коринантин 576, 577
 Корипантирин (альстирин) 586, 590
 Корипалин 274, 275
 Кориपालмин 402, 403, 407
 Коритуберин 334
 — синтез диметилового эфира 335, 337
 — строение 334
 — фармакологические свойства 338
 — физические и химические свойства 334
 Коричная кислота 139
 Корлумидин 314
 Корлумин 314
 Котарпин 282
 — синтез 289, 290
 — строение 282, 283
 — фармакологические свойства и применение в медицине 300
 — физические и химические свойства 282
 Котарпинал 284
 Котарновая кислота 282, 283
 Котарнон 283
 Коумин 777
 Коумингидин 761, 777
 Коумингин 761
 Коуминин 777

- Коуминин 777
 Коунидин 777
 Кофеин 658
 — применение в медицине 671
 — синтез 665, 666, 669
 — строение 665
 — фармакологические свойства 671
 — физические и химические свойства 659, 665
 Кринамин 725
 Криптокавин 492
 — строение 492
 Криптолепин 593
 — строение 594, 595
 Криптопальматин 505
 Криптопин 486, 503, 506
 — синтез 490
 — строение 488
 — физические и химические свойства 486
 Кристаллизация свободных алкалоидов 18
 — солей алкалоидов 18
 Ксанталин 277
 Ксантеводин 243
 Ксантерин, α и β 767
 Ксантин 658
 — синтез 663, 664
 — строение 662, 663
 — физические и химические свойства 659, 662
 Ксантипикрит см. Берберин
 Куларимин 321
 — строение 324
 Куларин 321
 — строение 321—324
 Купрсин 227
 С-Куарин, группа 552
 С-Куарин I 552
 — химические свойства 553
 С-Куарин II 552
 С-Куарин III 552
 Кураре 547
 — алкалоиды 547
 — сорта 548
 — ядовитое вещество 547
 Курбин 614, 621
l-Курин 544, 548, 549
 Курчепин 790, 791
 Курхин 790, 791
 Курхицин 790, 791
 Кускамин 798
 Кускумгрин 33, 35—37, 154, 812
 — синтез 36
 Кусконидин 798
 Кусконин 798
 Куспареп 203
 — строение 205, 206
 — синтез 206
 Куспарин 203
 — группа 202
 — синтез 204
 — строение 203, 204
 — физические и химические свойства 203
 L_8 —806
 L_{10} —806
 L_{11} —806
 L_{12} —806
 Лабурнин 77
 Лагохилин 779
 Ладенбурга реакция 85
 Лазнокарпин 40, 41
 — N-окись 40
 — строение 46, 47
 Лазнокарпиновая кислота 46
 — строение 47
 Лантопин 754
 Лаптаконин 735
 Лаптаконитин 735
 Латреин 120
 Лауданидин 306
 — синтез 307
 Лауданин 304
 — синтез 306
 — строение 304, 305
 — физические и химические свойства 304
 Лауданозин 301, 449
 — синтез 302, 303
 — строение 301
 — физические и химические свойства 301
 Лауданозолин 303
 Лаурелин 358
 — синтез 361
 — строение 360
 — физические и химические свойства 358
 Лаурепукин 358
 — строение 361
 — физические свойства 358
 Лауротетанин 352
 — строение 352—355
dl-Лелобанидин 95, 102
 — строение 101, 102
l-Лелобанидин-I 95, 102
l-Лелобанидин-II 95, 96, 102
 Лелобин, группа 94
 Леонтамин 751
 Леонтидин 751
 Леонтин 751
 Леонуринин 779
 Лептактинин 797
 Лептокладин 570
 — строение 570, 571
 — синтез 571
 Леттопин 790, 791
 Лойценол 117
 — синтез 118, 119
 — строение 118
 — физические и химические свойства 118
 Лизергиновая кислота 630 сл.
 — строение 631, 632
 Ликаконин 734
 Ликаконитин 734
 Ликоктонин 734, 744
 Ликоктониновая кислота 734
 Ликоподин (L_{13} , L_{18} , L_{19}) 806
 Ликорамип 420, 423
 Ликоренип 420, 421
 — строение 424
 Ликорин 420, 426, 725
 — строение 421
 Липделофамин 70
 — строение 71
 Липделофин 70
 — строение 70, 71
 Лобеланидин 95

- Лобеланидин, строение 96—99
 — фармакологические свойства 106
 — физические и химические свойства 95, 96
 Лобеланин 95
 — строение 96—98
 — фармакологические свойства 106
 — физические и химические свойства 95, 96
 Лобелин 10, 94, 95, 801
 — группа 79, 94, 95
 — применение в медицине 106
 — синтез 99, 100
 — строение 96—99
 — фармакологические свойства 106
 — физические и химические свойства 95, 96
dl-Лобелин 95
l-Лобелин 95
 Лобин 762
 Лобиналин 95, 96, 801
 Лобинанидин 95, 105
 — строение 105
 Лобинин 95, 96
 — группа 94, 95
 — строение 102—104
 — физические и химические свойства 96
 Лоитам 120
 Лойпоновая кислота 214
 Локсоптеригин 773
 α -Лонгилобин 64
 β -Лонгилобин 64
 Лотурин 566
 Лофантерин 767
 Лофофорин 256
 — синтез 264—266
 — строение 264, 266
 — фармакологические свойства 269
 — физические и химические свойства 257
 Луназин 768
 Лунакридин 768
 Лунакрин 768
 Лупамаридин 768
 Лупанин 176
 — строение 177
 — физические и химические свойства 177
 Лупикаин 167
 Лупинан 161
 — группа 79, 160
 — синтез 163, 164
 — строение 163
 — физические и химические свойства 161
 Лупинин 3, 161, 764
 — строение 161, 162
 — синтез 166
 — физические и химические свойства 161
 Лупининовая кислота 161
 Лупиновые алкалоиды 160
 Луцидускулпн 740
 Луцикулин 740
 Лютеин 725
 Магноламин 506, 513, 553
 — строение 515—517
 Магноламиновая кислота 515, 517
 Магнолин 506, 513, 518, 553
 — строение 513—515
 Мак снотворный 481
 Макральстонидин 786
 Макральстонин 786
 Малярия, лечение 236
 Маргозин 767
 Матрин 178
 — строение 179—181
 α - и β -Матринидин 180
 Матриновая кислота 179
 Мезаконитин 731, 733
 Мезаконитинон 733
 Мезембрин 775
 Мезокоридалин 408, 416
 Меконидин 754
 Меконин 286
 — синтез 288
 — строение 288
 — физические и химические свойства 286
 Мекониновая кислота 286
 Меликопидин 237, 243
 — строение 239—242
 Меликопип 237, 243
 — строение 239—242
 Меликопидин 238
 — синтез 239
 — строение 238, 239
 Меллофановая кислота 331
 Менизарин 507, 533
 — строение 533, 534
 Менизидин 527
 Менизин 527
 Мерохинен 215, 219, 225
 — синтез кислот типа мерохинена 230
 — строение 215, 216
 Метагемининовая кислота 409, 410, 416
 Метакодеинон 470
 Метаникотип 123
 Метаопиановая кислота 487
 Метатебаннон 466, 468
 Метафанин 752
 Метебенин 463, 464
 Метелойдин 152
 N-Метилапабазин 120, 121, 132
 N-Метиланатабин 120, 121
 Метилдцетовератрон 413
 N-Метил-1-бензпиктоагидроизохинолин 459
 N-Метилгранатапин 197
 N-Метилгранатенин 197
 N-Метилгранатовая кислота 198, 199
 N-Метилгранатолин 197
 N-Метилдафнадрин 528
 O-Метил-*d*-ангалоппидин 256, 257
 Метиленирование, реакция 393
 Метиленапаверин 415
 Метилизопельтерин 82, 83, 91
 O-Метилпизохондродендрин 540
 N-Метилкопип 82, 85
 Метилкофен 667
 Метилирование морфина 443
 Метилирующие агенты 443
 1-Метил-2-кето-1,2-дигидрохинолин 203

- N-Метиллауротетамин 352
 Метилликаонитин 743
 N-Метилмецкалин 256, 257
 — синтез 259
 Метилморфенол 444
 Метилморфиметин см. Десметилкодеин
 N-Метилморфинан 459, 460, 472, 486
 Метилморфол 444, 445
 — строение 444
 N-Метилпавин 278
 Метилпапаверин 415
 Метилпельтьерин 83
 N-Метилпиперидилпропанон-(2), 82, 83
 Метилпиперидин 80
 N-Метилпиперидин- α -карбоновая кислота 800
 O-Метилпсихотрин 554, 560
 1-Метилпирролизидин 30, 40
 8-Метилтеобромин 667
 1-Метилтетрагидропрохинолин, производные 249 сл.
 Метилловый эфир экгонидина 154
 Метилловый эфир экгоина 154
 O-Метил-d-ангалоидин 257
 2-Метилхинолин 203
 N-Метилцитизин 167, 765, 766
 1-N-Метилэфедрин 673
 3-Метоксипиридин 106
 Метоксixelидонин 442
 Мецкалин 256
 — синтез 258, 259
 — строение 258
 — фармакологические свойства 268, 269
 — физические и химические свойства 257
 Миканедин 803
 Миканединовая кислота 803
 Миканоидин 803
 Микрантин 535
 — строение 535, 536
 Мимозин 117, 118
 Минорин 792
 Миозмин 120, 122
 — синтез 127
 — строение 126
 — физические свойства 122
 Миоктонин 735
 Митраверсин 795
 Митрагинин 795, 796
 Митрагинол 795
 Митраспектин 795, 796
 Митрафиллин 796
 Митринермин 796
 Момордицин 800
 Монобензоилплатинексин 48
 Монокроталин 65
 Монокроталиновая кислота 66
 — строение 66—68
 Монокротовая кислота 65
 — строение 66—68
 Монолупин 764
 Монспессуланин 765
 Морфенол 445
 — строение 446
 Морфин 10, 326, 442
 — изомеры 451
 Морфин, метилирование 443
 — открытие 10, 442
 — производные типа морфина 250, 442
 — строение 443
 — мезо-формула 447
 — мостиковая формула 446
 — оксазиновая формула 447
 — пиридиновая формула 450
 — формула Робинсона — Шенфа 455
 — фармакологические свойства и применение в медицине 485—486
 — физические и химические свойства 443
 — хлорпроизводные 451
 Морфиды 451
 Морфол 445
 Морфотебалин 326, 462, 463
 — строение 465
 Мочевая кислота 658
 — синтез 660, 661
 — строение 659, 660
 — химические свойства 659, 660
 Мошатиин 805
 Мукунидин 764
 Мукунин 764
 Нандинин 387
 Напеллин 738
 Наркотаты 281
 Наркотин 281
 — металлические соли 281
 — превращение в гидрастинин 297
 — продукты распада безазотистые 285
 — рацемический см. Гноскопин
 — синтез 287, 288
 — строение 286—288
 — фармакологические свойства 486
 — физические и химические свойства 281
 Наркотолин 291
 Нарцеин 291
 — переход от наркотина 292
 — строение 292
 — физические и химические свойства 291
 Нарцеиновая кислота 293
 Нарциндонин 293
 Нарципозитин 727
 Нарциссин см. Ликорин
 Нафтофенантридин, производные 250, 431
 Неопеллин 733
 Неопин (β -кодеин) 480
 Неопротокуридин 548, 550
 — строение 550
 Непротин 325
 — строение 326
 — физические и химические свойства 325
 Никотейл 120, 122
 Никотеллин 120, 122
 Никотимин 122
 Никотин 16, 120—127, 810
 — группа 79, 120
 — изомер 123 см. также Метаникотин
 — применение в качестве инсектицида 128
 — синтез Никто 124, 125
 — синтез Шпета 125, 126
 — строение 122—124
 — фармакологические свойства 128
 — физические и химические свойства 121, 122

- d-Никотин 120, 121
 Никотиновая кислота 122
 Никотирин 120, 121, 124
 Никотин 120, 122
 Нимфеин 750
 Нишиидин 794
 Ноналупин 196
 — физические и химические свойства 196
 Норакронидин 245
 Норарекаидин (гуваидин) 106
 Норареколин (гуваколин) 106
 Норвалероидин 150
 Норгарман 591
 Норгидрастинин 298
 Норгидротропидин 141
 Норгиосциамин (псевдогносциамин) 146
 — строение 146, 147
 Норкассаидин 759, 760
 Норкоклаурип 506
 Норконессин 713
 Норкоралидин 392
 Норкотарпин 289
 Норкотарнон 284
 Норлауданазин 814
 d-Норлелобанидин 95, 96
 Норлобеланидин 95, 100
 Норлобеланин 95, 100
 Норлупинан 163
 — синтез 163, 164
 Нормеликопидин 238
 Нормеликопин 238
 Нормеликопицин 238, 239
 Норменизариин 533, 534
 l-Норникотин 120, 121
 d-Норникотин 120, 121
 Норпсевдотетрагидроберберин 817
 Нор-d-псевдоэфедрин 673
 dl-Норскополамин 150, 151
 Нортропин 140, 146
 Норэргонин 154
 l-Норэфедрин 673
 Нуфаридин 750
 Нуфаридин, α и β 750
 Нуфариин 750
 Обелин 120
 Обскурин (L_0) 806
 Окисление 30
 Окислители 30
 N-Окись ангидроплатицепина 55
 N-Окись матрина 179
 N-Окись платицепина 55
 N-Окись платифиллина 51, 55, 810
 N-Окись ретроцепина 60
 N-Окись ретрорсина (изатидин) 58
 N-Окись саррацина 56
 N-Окись сенсифиллина 51, 810
 N-Окись трахелантаммина 73, 74, 76
 N-Окись трахелантамидина 76
 N-Окись эзерина 601
 Оксикантин 507, 519, 524, 526, 553
 — алкалоиды типа оксикантина 251 сл.
 — группа 506
 — строение 519
 — физические и химические свойства 519
 Окспанагприп 176
 Оксистерберин 382, 385
 — синтез 382
 Оксивомипирин 625, 626
 Оксигидрастинин 297
 Оксидегидрокоридалин 411
 Оксидигидроцихонидин 224
 Оксидиморфин см. Псевдоморфин
 Оксиминовинилхивуклдин 218, 219
 Оксиморфин см. Псевдоморфин
 Окспахикарпин 191
 Оксиплатинецин 57
 Оксисангвинарин 440
 Оксиспартеин 176
 — синтез 188—190
 Оксихелидонин 435
 — строение 435, 436
 Оксипиберберин 491
 Оксоаконитин 733
 Оксодельфинин 741
 Оксоизоатизин 737
 Оксонитин 732
 Окталупин 764
 Опияновая кислота 285
 — строение 255
 — физические и химические свойства 285
 Опий 13, 481
 — методы выделения алкалоидов 483
 — содержание алкалоидов 482
 — состав 482
 Опийные алкалоиды 481
 — — выделение из опия 483
 по методу Грегори 483, 484
 по методу Каневской—Клячкиной 485
 — — дополнительные данные 481
 — — схема разделения 485
 Ориксин 769
 Орипавин 12, 473
 — строение 474
 — физические и химические свойства 473
 Ормозин 761, 762
 Ормозинин 761, 762
 Основание А (кассаин) 761, 774
 Основание В 742, 743, 774
 » С 742, 743, 774
 » D 742, 743
 » F₂₁ 757
 » F₂₂ 756
 » F₂₄ 757
 » F₂₅ 757
 » F₂₇ 757
 » F₂₈ 757
 » F₂₉ 757
 » F₃₀ 757
 » F₃₃ 758
 » F₃₁ 758
 » F₃₅ 758
 » на *Lunaria* 751
 » M 786
 » P₂ 766
 » 4 802, 803
 » 5 749
 » V 756, 786
 » VIII 724, 752
 » IX 725

- Отонесцин 802
 Отосенин 802
 Офиокарпин 387

 Павин 278
 Пайтамин 784
 Пайтин 784
 Пальматизин 738
 Пальматин 388, 393, 405, 412
 — синтез 390
 — строение 389
 — физические и химические свойства 388, 389
 Палиострип 807
 Пампукулатин 576, 740, 774
 Папаверальдин 277
 Папаверамин 754
 Папаверин 275, 414, 415, 449
 — продукты восстановления 278
 — продукты окисления 276, 277
 — синтез 279
 — новый 279—281
 — строение 275, 276
 — схема образования в растении по Робинсону 814
 — физические и химические свойства 275
 Папавериновая кислота 276, 277
 Папаверинол 277
 Паранзин 767
 Параморфин см. Тебантин
 Паридин 798
 Паудин 758
 Пахикарпин (*d*-спартенин) 3, 10, 136, 185, 186, 763, 766
 — строение 186—188
 — фармакологические свойства и применение в медицине 191
 — физические и химические свойства 186
 Пеган 654
 Пеганин 651
 — синтез 654, 655
 — строение 651
 — физические и химические свойства 651
 Пеимидин 722
 Пеимизин 722
 Пеимин 722
 Пеиминин 722
 Пеимитидин 722
 Пеимифин 722
 Пеипунин 729
 Пектеин см. Карпегин
 Пеллотин 257
 — синтез 262—264
 — строение 262—264
 — фармакологические свойства 269
 — физические и химические свойства 257
 Пелозин 753
 Пельтьерин 82, 90
 — синтез 90, 91
 — применение в медицине 94
 Пенталупин 764
 Перацетин 127
 Перейрин 788
 Перколяторы 14
 Перколяция непрерывная 14
 Пилизин (карполлин) 641, 642
 — строение 646
 Пилизинидин 647
 Пилизинин 647
 — синтез 647, 648
 Пилокарпиндин 641, 646
 Пилокарпин 10, 641
 — нитрат 642
 — синтез 644—646
 — строение 641—644
 — фармакологические свойства и применение в медицине 648
 — физические и химические свойства 641, 642
 Пилоповая кислота 642
 — синтез 643, 644
 Пипериделин 813
 Пиперидин 80
 — группа 79, 80
 Пиперидиновые алкалоиды 80
 — схема образования в растениях по Робинсону 811 сл.
 Пиптамин 193
 — строение 195
 — физические и химические свойства 193
 Пиптантин 193
 — строение 193—195
 — физические и химические свойства 193
 Пиракопинин 732
 Пиридин, производные 79
 Пиридиновые алкалоиды 79
 — деление на группы 79
 Пирролидин, производные 33
 Пирролизидин, производные 40 сл.
 Пирролизидин-1-карбоновая кислота 49
 Пирролидиновые алкалоиды 33 сл.
 — схема образования в растениях по Робинсону 811 сл.
 Питеколобин 758
 Плазмохин 236
 Плазмоцид 236
 Плантагонин 799
 Платинедин 40, 48, 49, 51, 803,
 — строение 53, 54
 Платинециповая кислота 52
 Платифиллин 10, 40, 51, 804, 810
 — строение 51
 — физические и химические свойства 51
 Пороидин 149, 150
 Порфирин 785
 Порфирозин 785
 Порфироксин 478
 Премнин 793
 Пропепилпиридин 85
 Протоберберин, производные 374
 — тетраоксипроизводное 374
 — формула строения 375
 Протовератридин 720
 Протовератрин 720
 Протокурарин 548
 Протокуридин 548, 549
 — строение 549, 550
 Протокурин 548

- Протопин 12, 393, 435, 493, 501, 506
 — алкалоиды типа протопина 251, 252
 — синтез 495, 496
 — строение 494, 495
 — физические и химические свойства 493
 Протостефанин 752
 Псевдоаконитин 731, 736
 α-Псевдоаконитин 736
 Псевдоакуаммидин 790
 Псевдоакуамминин 790
 Псевдоанторин 740
 d-Псевдогелиотридан, производные 40, 77
 l-Псевдогелиотридан, производные 40, 73—75
 Псевдогигосциамин см. Норгигосциамин
 Псевдогиголикорин 420
 Псевдогервин 710, 711
 Псевдогигосциамин 576
 Псевдокодеин 451—453
 Псевдокодеинон 451—453
 Псевдококаин 160
 Псевдоконгидрин 82
 — строение 87, 88
 Псевдокоридалин 415
 Псевдоликорин 724
 Псевдомеконин 286
 Псевдоморфин 479, 480
 Псевдомочевая кислота 661
 Псевдоопиановая кислота 378, 379
 Псевдопельтьерин 197
 — синтез 201
 — строение 197—201
 — физические и химические свойства 197
 Псевдопилокарпин 641, 642
 Псевдострихин 610
 — строение 623—624
 Псевдотропин 140, 146, 150
 — синтез 146
 Псевдохлорокодид 452
 Псевдоцинохонин 224
 Псевдоэпистефанин 752
 Псевдоэрготинин 627, 628
 Псевдоэфедрин 672
 — синтез 674
 — строение 673
 — фармакологические свойства и применение в медицине 675
 — физические и химические свойства 673
 d-Псевдоэфедрин 673
 Псевдоэфедрин рацемический 673
 Псевдоэборин 641, 642
 Псицин 160
 Псилокаулин 804
 Психотрин 554, 560
 Птерофин 62
 Пубесин 792
 Пузиллин 195
 — строение 196
 — физические и химические свойства 195, 196
 Пукатеин 358
 — синтез O-метилового эфира 359
 — строение 358
 Пукатеин, фармакологические свойства 362
 — физические и химические свойства 358
 Пунарнавин 774, 775
 Пурин, производные 31, 658
 Пшорра реакция замыкания кольца 327, 329, 332
 Раддеанин 723
 Разделение алкалоидов 16 сл.
 — — методы 17 сл.
 — — кристаллизация солей 18
 — — на основании различия растворимости 17
 — — на основании различия «силы основности» 19
 — — на основании различных температур кипения 17
 — — путем получения производных 20, 21
 — — путем фракционирования 20
 — — путем хроматографии 20
 — — фенольных от нефенольных 20
 Распад браунский 27, 28
 — гофманский 22—27
 — — определение понятия 22, 23
 — — и строение вещества 27
 — морфольный 444
 — по Эмде 22, 27
 Растворимость свободных алкалоидов 14, 18
 — хлоридов алкалоидов в хлороформе 18
 Растворители для свободных алкалоидов 17, 18
 — для солей алкалоидов 13, 14, 18
 Растения, «активный принцип» 10
 — алкалоидные 11
 — выделение алкалоидов из 13 сл.
 — локализация алкалоидов 12, 13
 — процентное содержание алкалоидов 12, 13
 Рауволсин 782
 Раувольфин 782
 Рвотные орешки 610
 Реагин 755
 Редин 755
 Реакция Бишлера и Напиральского 298, 332, 415
 — Гесса 35
 — Гофмана 22
 — иптрамолекулярного алкилирования 145, 163
 — Кизнера 90
 — Ладенбурга 85
 — Липпа — Видмана 133
 — метилирования 393
 — морфольного распада 444
 — Опенауэра 49, 583, 584
 — Пшорра замыкания кольца 327, 329, 332
 — раскрытия кольца 22—28
 Реморин 366
 — строение 366
 — синтез 369
 — физические и химические свойства 366

- Ренардин 51, 802, 803
 Репандин 507, 523
 Ретамин 765
 Ретронеканол 48, 50, 61
 Ретронеканон 49
 — синтез 49
 Ретронсип 40, 46, 48, 58, 68
 — строение 48—50
 Ретронециновая кислота 40, 58
 — строение 59
 Ретрорсин 58, 64
 Рианодин 807
 Ридделлин 57, 58
 Ридделлиновая кислота 57
 Ринкофиллин 795, 796
 Рипнидин 113
 Ричинин 13, 112
 — группа 79
 — синтез 114, 115
 — содержание в клещевине 112
 — строение 112, 113
 — физические и химические свойства 112, 113
 Ричининовая кислота 114
 Розмаринол 57
 Розмариин 51, 57
 Ройлин 805
 Ромбифоллин 763
 Ротундифоллин 795, 796
 Рубиервин 710—712
 Рубрэметин 560, 561
 Рутэкарпин 572
 — синтез 575
 — строение 573
 — физические и химические свойства 572
- Сабадин 718, 720
 Сабадинин см. Цевин
 Сальсамин 270
 Сальсолидин 270
 — строение 274
 — фармакологические свойства и применение в медицине 274
 — физические и химические свойства 270, 271
 Сальсолин 10, 270
 — синтез 272, 273
 — строение 271
 — фармакологические свойства и применение в медицине 274
 — физические и химические свойства 270, 271
 Сангвинарин 12, 437
 — переход от хелидонина к сангвинарину 437
 — строение 437, 439
 — физические и химические свойства 437
 Санкнупсин 793
 Саротамин 765
 Саррацин 56
 Седамин 80
 — синтез 81
 — строение 80, 81
 Секизанин 724
 Секизаноллин 724
- Семпервинин 584
 — синтез хлорметилата 585
 — строение 584
 Сенеционин 47, 48, 51
 — строение 50
 Сенециопиповая кислота 40, 50, 51, 52, 57
 — дигидро- 52
 — лактон 48, 52
 — строение 52
 — транс- 48
 — цис- 48, 52
 Сенецифиллин 51, 802, 810
 — строение 55
 — физические и химические свойства 51
 Сенецифилиновая кислота 55
 — дигидро- 55
 — изо- 55
 — транс- 55
 — цис- 55
 Сенецифолидин 63
 Сенецифолин 63
 Сенецифолинин 63
 Сенсибамин 627
 Сепеерин 753
 Септентрионалин 735
 Серпентин 780, 781
 — строение 781
 Серпентинин 780 782
 Сягмин 766
 Сильвасенецин 801
 Синактин 373, 394, 396, 753
 — строение 394
 Синин 777
 Синоменин 373, 475, 753
 — строение 475—477
 Синомепол 475
 Синостемонин 729
 Синтез аллокриптопина 498, 499
 — аммодепидрина 135
 — анабазина
 по методу Меньшикова и Григоровича 131
 по методу Шпета 130
 — ангаламина 259—262
 — ангалолидина 262—264
 — ангалолина 264—266
 — апопаина 370
 — апорфина по методу Гадамера 327
 — ареколина 109, 110
 — берберина по методу Перкина, Робинсона и Рай 384
 — бикукуллина по методу Робинсона 309
 — виридифлориновой кислоты 77
 — галегина 677
 — галинина 205
 — галиполипа 207
 — гармалина по методу Перкина 568
 — гармина 568
 — голиотридаина
 по методу Леопарда 45
 по методу Меньшикова 44
 по методу Прелога и Залапа 44
 — гистрипа 34
 — гидрастина 299
 — гидрастинина по методу Деккера 298
 — гидрогидрастинина по методу Фриг-ча 299

- Синтез гидрохлорида 299 сл.
 — гидрохинотоксина 231
 — гиргенсонина 120
 — глауцина по методу Гадамера 343
 — гноскопина 290
 — горденина 684
 — гуанина по методу Траубе 662
 — дамасценина 686, 687
 — дезоксипеганина 653, 654
 — дигидрогалегиана 677
 — дигидролизергиновой кислоты 632—633
 — диметилового эфира коритуберина 337
 — дицентрина по методу Перкина 349, 350
 — изопельтьерина 92
 — изохинолиновых алкалоидов, главные методы 254, 255
 — иобирин 580
 — иобирона 580, 581
 — капсаицина 688
 — карпегина 269, 270
 — кетоиобирин 582, 583
 — кислот типа мерохинена 230
 — кокаина, полный по методу Вильштеттера 158—160
 — — частичный 158
 — кониина по методу Ладенбурга 85
 — γ-копицеина 88—90
 — коптизина 393
 — коридалина 414
 — котарпина 289, 290
 — кофеина из гуанина 669
 — — из мочевой кислоты 666
 — — по методу Траубе 665
 — криптопальматина по методу Перкина 505
 — криптопина по методу Перкина 490
 — ксантина по методу Траубе 663
 — кускигрипа 36, 37
 — куспарина 204
 — куспарина 206
 — лауданидина по методу Шпета 307
 — лауданина по методу Шпета 306
 — лаудоназина по методу Пикте и Фингелштейна 302
 — лаурелина 361
 — лейценола 118, 119
 — лептокладина 571
 — лобелина по методу Шейнига и Винтергальдера 99, 100
 — лофофорина 264, 265, 266
 — лупинана по методу Винтерфельда 163
 — лупинина 166
 — мековина по методу Фритча 288
 — О-метилового эфира бульбокапина 332, 333
 — О-метилового эфира пукатеина 352
 — мецкалина 258, 259
 — мнормина по методу Шпета 127
 — мочевой кислоты по методу Беренда и Роозена 660
 — мочевой кислоты по методу Фишера и Ах 661
 — наркотина 287, 288
 — Синтез никотина по методу Пикте 124, 135
 — — по методу Шпета 125, 126
 — норлупинана по методу Винтерфельда 163—165
 — — второй синтез 166
 — оксиберберина 383
 — — по методу Перкина 385
 — оксиспартеина по методу Клемо 188—190
 — пальматина 390
 — папаверина по методу Пикте и Гамса 279
 — — новый синтез 279—281
 — пеганина 654, 655
 — пеллотина 262—264
 — пельтьерина 90, 91
 — пилосинина 647, 648
 — пиллокарпина 644—646
 — протопина 495, 496
 — псевдопельтьерина по методу Робинсона 201
 — псевдоэфедрина по методу Шпета 674
 — ремерина 369
 — ридипина 114, 115
 — рутэкарпина 575
 — сельсолина по методу Фодора и Ковача 273, 274
 — — по методу Шпета и Орехова 272, 273
 — седамина 81
 — спартеина по методу Леонарда и Бейлера 190
 — теобромин по методу Траубе 665 сл.
 — теофиллина по методу Траубе 665 сл.
 — тетрагидроколумбамина 402
 — тетрагидроэтропирин 407
 — тропидина 144
 — тропина 144—146
 — тропина по методу Робинсона 146
 — труксиллинов 160
 — хинина 232—234
 — хининовой кислоты по методу Рабе 229
 — хинных алкалоидов 235
 — хинуклидина по методу Рубцова 234, 235
 — циппамилкокаина 160
 — эводиамина 573, 574
 — эзерина по методу Джулиана и Пикла 604
 — эргонина 157
 — эметина по методу Преображенского 558
 — эпиберберина по методу Перкина 395
 — эрготинонина 650
 — эфедрина по методу Шпета 674
 Скинмания 208, 771
 — строение 209
 — физические свойства 208
 Скинманияновая кислота 209
 Скопин 152
 Скополамин 10, 150—152
 — строение 152
 — фармакологические свойства и применение в медицине 153
 — физические и химические свойства 151
 Скополенин 151

- Скополин 151
 — строение 151, 152
 Скополиновая кислота 151
 Скулерин 391
 Смирновин 681
 — строение 681, 682
 Смирновинин 681
 — строение 682
 Сократин 120
 Солангустидин 708
 Солангустин 701, 708
 Соланиданол 703
 Соланпден 702
 Соланидин 701, 703
 — строение 701, 702
 Соланидон 702, 703
 Соланин 701, 704
 — строение 701
 Соланин Т 701
 Соланины 700
 Соланокапсидин 707
 Соланокапсин 701, 707
 Солантрен 702
 Соласодин 705
 — строение 705—707
 Соласонин (соланин S) 701, 705
 — строение 705
 Солауридин 701, 708
 — строение 708
 — физические и химические свойства 708
 Соли алкалоидов 13
 — — кристаллизация 18
 — — растворимость 13, 14, 18
 Соссуриин 804
 Софокаридин см. Матрин
 Софокарийн 763
 Софорамин 762
 Софоридин 762
 Софорин см. Цитизин
 Софохризин 763
 Спартеилеин 186, 187
 Спартеин 174, 175, 185, 764
 — синтез 190 сл.
 — строение 186—188
 — фармакологические свойства и применение в медицине 191
 — физические и химические свойства 186
 Спартиондин 803
 Спартирин 186
 Спатулатин 196
 — — физические и химические свойства 196
 Спорынья 627, 640
 — — алкалоиды 627
 — — нахождение в природе 627
 — — открытие 627
 — — строение нейтидных звеньев 630 сл.
 — термическое расщепление 638 сл.
 — фармакологические свойства и применение в медицине 627, 640
 — физические и химические свойства 628 сл.
 Сиринтилзамин 740
 Сиринтиллин 740
 Стафизагронин 741
 Стафизин 741
 Стемонидин 728
 Стемонин 728
 Стероидные алкалоиды 700
 Стефанин 752
 Стефанолин 752
 Стилионин 758
 Стинтицин 300
 Стрихниндин 612
 Стрихнин 610, 816
 — нахождение в природе 610
 — ненасыщенный характер 612
 — продукты окисления 612
 — строение 611—623
 — фармакологические свойства и применение в медицине 626
 — физические и химические свойства 610, 611
 — характер атомов азота 611
 — — кислородных атомов 612
 Стрихниновая кислота 614
 Стрихниоловая кислота 613, 620
 Стрихнинолон 614, 620
 Стрихниноновая кислота 620
 Стрихнолин 612
 Структура алкалоидов, установление 21 сл.
 — — — методом восстановления 30
 — — — методом окисления 30
 Суавеолин 341
 — строение 342
 Субафиллин 682
 Супинидин 46, 69
 Супинин 69
 — строение 69, 70
 Сферантин 805, 806
 Сферофизин 10, 678, 682, 699
 — строение 678—681
 — физические и химические свойства 678
 Сделеранциновая кислота 61
 Сделератин 61
 Сюизенин 724, 726

 Табак, алкалоиды 120
 — — извлечение 120, 121
 — — содержание 121
 Табернантин 783
 Таксин 717
 Талатизамин 738
 Талатизидин 738
 Талатизин 738, 739
 Таликмидин 346, 349
 — строение 346, 347
 Таликмин 346, 749
 — строение 347, 348
 Таликтринин 749
 Таликтрин 749
 Таликтрифоллин 416
 — строение 416, 417
 dl-Таликтрифоллин 417
 Тальмидин 749, 750
 Тальмин 749
 Тацеттин 726
 Тебаин 12, 326, 460, 462, 463, 474
 — — и изотебаин, содержание в маке 12
 — — продукты превращения при действии кислот 463

- Тебаин, строение 460
 — — формула Робинсона — Шепфа 463
 — фармакологические свойства 486
 — физические и химические свойства 460
 Тебаинон 466, 469
 — строение 469
 Тебаол 460
 — строение 461
 Тебенин 462, 474
 — строение 463, 464
 Тебенол 464
 — строение 465
 Тезин 71
 — химические свойства и строение 72
 Тезиновая кислота 72
 Текодид (эукодал) (хлоргидрат дигидро-
 оксикодепнопа) 472, 486
 Телоидин 152, 153
 Теобромин 6, 658
 — открытие 10
 — синтез 665, 666, 669
 — строение 664
 — фармакологические свойства и при-
 менение в медицине 671
 — физические и химические свойства 659
 Теория Пикте и Робинсона образова-
 ния алкалоидов 811
 Теофиллин 658
 — синтез 665, 666
 — строение 664
 — фармакологические свойства и при-
 менение в медицине 671
 — физические и химические свойства 659
 Термопсин 191
 — строение 192
 — фармакологические свойства 192
 — физические и химические свойства 192
 Тетрабирип 577, 585, 586,
 — строение 581, 582
 Тетрагидроангидро-дес-N-метилкорика-
 лидин 503
 Тетрагидроберберин 407, 438, 490 см.
 также Канадин
 Тетрагидроберберубин 381
 Тетрагидроворенип 407, 408
 Тетрагидрогармин 566
 Тетрагидро-дес-N-метилкорикавидин 503
 Тетрагидро-дес-N-метилкорикавин 500
 Тетрагидро-дес-N-диметилгеллотридан 44
 Тетрагидро-дес-N-метилкриптопин 487
 Тетрагидро-дес-N-метилпротопин 493
 Тетрагидроизохинолин, производные 249,
 256 сл.
 Тетрагидроизохинолиновые алкалоиды,
 реакции 253, 254
 Тетрагидронохимбин 579
 Тетрагидроколумбаин 399, 401 см.
 также Изокориальмин 399
 — синтез 402
 Тетрагидрокоптисин 394
 Тетрагидрометилпаверин 415, 416
 Тетрагидропальматин 389, 403, 405,
 410
 Тетрагидропаверин 278
 Тетрагидропиридин 79
 Тетрагидроридделлин 57, 58
 Тетрагидросенеционин 50
 Тетрагидрострихин 612
 Тетрагидротебаин 466
 d-Тетрагидротермопсин 191, 192
 Тетрагидроэпиберберин 490
 Тетрагидро-о-этилатроррицин 405, 406
 Тетрагидроэтроррицин, синтез 407
 Тетралупин 764
 Тетраметилдиаминобутан 699
 Тетраметилпутресцин см. Тетраметил-
 диаминобутан
 Тетрандрин 507, 524—526
 — строение 525
 Тиглоидин 149, 150
 Тилофорин 793
 Тилофоринин 793
 Тоддалин 768
 Тоддалинин 768
 Токсины 229
 Токсиферин, группа 552
 C-Токсиферин I 552
 Токсиферин II 552
 Томатин 701, 709
 Томентокурин 551
 Трахелантамидин 74, 75
 Трахелантамин 73
 — строение 74, 75
 — фармакологические свойства 78
 Трахелантин 73, 74
 Трахелантиновая кислота 74
 — — строение 74
 Трилобаин 523
 Трилобин 507, 531
 — строение 531—533
 Трилупин 177
 1,2,6-Триметилпиридин 80
 Триптеригин 774
 Триптопин см. Лауданидин
 Триходесмидин 65
 Триходесмин 64
 — строение 65
 Триходесминовая кислота 65
 Трихоперин 256, 257
 — синтез 259
 — строение 259
 Тропакокан 147, 148, 154
 Тропап группа 137
 Тропины 140
 Тропингсин 140, 141
 Тропидин 141, 155
 — синтез 145
 Тропилеп 144
 Тропилидеп 141, 143
 Тропин 3, 138, 146, 155
 — синтез 144—146
 — строение 140—146
 — схема образования в растении по
 Робинсону 813
 — формула Вильштетера 142, 143
 — — Ладенбурга 142
 — — Мерлинга 142, 143
 Тропиновая кислота 142
 Тропиноп 142, 813
 — синтез 146

- Троповая кислота 138—140, 151
 — строение 140
 Труксиллины 73, 154, 155
 — синтез 160
 — строение 154
 — физические и химические свойства 154
 Труксилловая кислота 160
 Труксилловые кислоты 155
 — строение 157
 Туберостемонин 729
 Тубокурарин 548
 — хлорид 548
d-Тубокурарин 549, 553
 Тудурапин 373, 753
 — строение 373, 374
 Тулипин 724

 Углеводород Дильса 702
 Улексин см. Цитизин
 Умбеллатин 324
 — строение 324, 325
 Унгернин 726
 Устилагинин 754
 Устилаготоксин 754

 Фагарамид 688
 Фагарин 212
 — группа 212
 — строение 212
 α -Фагарин 212
 β -Фагарин 212
 γ -Фагарин 212
 — строение 212, 213
 δ -Фагарин 212
 κ -Фагарин 212
 Фагариновая кислота 212
 Фапгхинолин 526
 Феантин 525
 Фебрифугин 655
 — синтез 657
 — строение 656, 657
 Фенаптридин 420
 Феноляты алкалоидов 20
 Физовенин 601
 Физостигмин см. Эзерин
 Физостигмол 602
 Фитосинтез алкалоидов 811
 Флиндерсин 768
 Флорибундин 756
 Флорипавидин 756
 Флориавин 755
 Флуорокурин 553
 Формальдегид, роль в образовании алкалоидов 811
 Формин см. Псевдоморфин
 Формозанин 796
 Фритилларин 722
 Фритимин 722
 Фуксисенационин 801

 Хаирамидин 798
 Хаирамин 798
 Хапфангин А 754
 Хапфангин В 754
 Хаплонерин 771

 Хаплофин 771
 Хастанецин 804
 Хастацин 804
 Хатинин 800
 Хелапгифолин 396
 Хелеритрин 12, 440
 — строение 441
 Хелидопин 432, 438
 — группа 431
 — строение 432—435
 Хиназолин, производные 31, 651
 Хиназолон, группа 655
 Хинамин 607, 797
 — строение 608, 609
 Хинамицин 608
 Хиндолин 594
 Хинеп 224
 Хинидин 224
 Хинин 10, 213, 217
 — группа 213—236
 — заменители 236
 — полный синтез по методу Вудворда и Дерипа 233, 234
 — попытки синтеза 229
 — продукты окисления 213, 214
 — фармакологические свойства и применение в медицине 236
 — физические и химические свойства 213
 Хининовая кислота 214, 220, 224
 — — синтез 229, 230
 Хининон 217, 218, 224
 Хинидин см. Хинотоксин
 Хинное дерево 12, 13, 235
 — — плантации 235
 — — содержание хинина 235
 — — содержащиеся в нем алкалоиды 235
 — — увеличение содержания алкалоидов 12
 Хипные алкалоиды, дополнительные 235 сл.
 — — синтезы 235
 — — содержащиеся в хипном дереве 236
 Хипные корки, аптечные 235
 — — фабричные 235
 Хиноидин 798
 Хинолизин 79
 Хиполип 10, 31, 203, 213
 — производные 202 сл.
 Хинотоксин 220, 221, 228, 229
 — обратное превращение в хинин 229
 Хипуклидин 219
 — синтез 234, 235
 Хипуклидиновая группировка 219
 Хирасипениновая кислота 64
 Хирасифолип 64
 Хитепин 214
 Хлоргелиотриден 50
 Хлоргидраты алкалоидов, растворимость в хлороформе 18
 Хлормонобензоиллатипептин 48
 Хлорокодиды 451
 Хлороксилонин 770
 Хлороморфиды 451
 α -Хлопдродендрин 507, 540—543

- β-Хондродендрин 543
 d-α-Хондродендрин 549
 Хондродендрины 537
 Хондродин 537, 543, 544
 d-Хондрокурин 551
 Хондрофоллин 544
 Хрицентрин 757
- Цеапотип 775
 Цевагенин 719
 Цевадиллин 718, 720
 Цевадин 718, 719
 Цевантридин 719
 Цевантрол 719
 Цевин(сабадинин) 718
 Целастрин 774
 Целлиамин 740
 Цефаолин 554, 559
 Цефарантин 530, 531
 Циггин 762
 Ципнамилкокаин 154
 — синтез 160
 — строение 154, 155
 — физические и химические свойства 154
 Циногლოსин 779
 Циноктонин 735
 Цинхамидин см. Гидроцинхонидин
 Цинхен 223
 Цинхолойпон 221, 225
 Цинхолойпоновая кислота 214, 215, 216, 224
 Цинхомероновая кислота 276
 Цинхонамин 606, 609, 816, 817
 — строение 606, 607
 Цинхопидин 223
 Цинхонин 213, 221, 817
 — строение 222, 223, 229
 — физические и химические свойства 221, 222
 Цинхониповая кислота 229
 Цинхонипон 222, 223, 229
 Цинхонифин 224
 Цинхонидин см. Цинхотоксин
 Цинхотепидин 223
 Цинхотепин 222
 Цинхотип см. Гидроцинхонин
 Цинхотоксин 229
 — обратное превращение в цинхонин 229
 Циссампеллин 753
 Цитизин 167, 762, 765, 766
 — переход к хиноллиновым производным 171
 — строение 168—171
 — фармакологические свойства и применение в медицине 171
 — физические и химические свойства 167
 Цитизолин 171
 Цитизолидин 171
- Чемерица 718, 809
- Штернидин 725
 Штерпин 725
- Щелочи, применение для выделения алкалоидов 14, 15
 — — — — — выбор подходящих 15, 19
- Эводиамин 572
 — синтез 573, 574
 — строение 572
 — физические и химические свойства 572
 Эвоксантин 243
 — строение 243—245
 Эзерамин 601
 Эзеретол 603
 Эзеридин 601
 Эзерин (физостигмин) 601
 — синтез 604
 — строение 601, 602
 — фармакологические свойства и применение в медицине 605, 606
 — физические и химические свойства 601
 Эзеролин 601
 — строение 602
 Экгонин 154, 813
 — синтез 157—160
 — строение 155—157
 Эксимидин 757
 Экстрактивные вещества, помехи при экстракции 15
 Экстракционные батареи 14
 Экстракция алкалоидов в виде свободных оснований 14, 15
 — — — — — солей 14
 — — обработка кислых экстрактов 15, 16
 — — — щелочных экстрактов 16
 — — предварительная экстракция 15
 — — растворители 13, 14, 17, 18
 Элеагнин 571
 Эльделидин 744
 Эльделин 743
 Эмде реакция 22, 27
 Эметамин 554, 561
 Эметип 554, 817, 818
 — алкалоиды типа эметина 251
 — группа 554
 — синтез 558
 — строение 555—557
 — фармакологические свойства и применение в медицине 561
 — физические свойства 554
 — химические свойства 555
 Эпиберберин 395, 490
 — синтез 395
 Эпистефанин 752
 Эргин 630
 Эргобазин 628 сл.
 Эргобазинин 628, 631
 Эргозин 627, 628 сл.
 Эргозинин 627 сл.
 Эргоклавин 627
 Эргокорин 627 сл.
 Эргокоринин 627 сл.
 Эргокриптин 627 сл.
 Эргокриптилин 627 сл.
 Эргокристин 627 сл.
 Эргокристипин 627 сл.
 Эргометрин (Эргобазин) 628, 634

- Эргометрин, группа 628
Эргометриин 627 сл.
Эргостетрин 627
Эрготамин 627
Эрготаминин 627
Эрготинин 627, 754
Эрготионсин 641, 649
— синтез 650
— строение 649
Эрготоксин 584, 627, 754
— фармакологические свойства и применение в медицине 640
Эрготоцин 627
Эризовин 595
— строение 599—601
Эризодин 595
— строение 599—601
Эризонин 595
Эризопин 595
— строение 599—601
Эризотиовин 595
Эризотиопин 595
Эризотрин 595
Эритралин 595
— группа 595
— строение 598, 599
Эритрамин 595
— строение 598, 599
Эритратин 595
— строение 598, 599
Эритроидин 595
— группа 595
— строение 596
Эритрофламин 759, 760
Эритрофламиновая кислота 761
Эритрофлеин 759
Эритрофлеиновая кислота 759
8-Этилфенантрен 330, 334
Эфедра 672
Эфедрин 10, 11, 672
— нахождение в растениях 672
— синтез 674
— содержание 672
— строение 673
— фармакологические свойства и применение в медицине 675
— физические и химические свойства 672, 673
d-Эфедрин 673
l-Эфедрин 673
Эфедрин рацемический 673
Эхитамидин 784
Эхитамин 784
Эхитенин 784

Яборандин 730
Якобин 62
Якодин 63
Яконецпновая кислота 63
Яконин 801
Ямбозин 776
Ятания 767
Ятроррицин 401, 404
— строение 405, 406
— физические и химические свойства 405
Ятрофин 771
-

ОГЛАВЛЕНИЕ

	Стр.
Александр Павлович Орехов (<i>Академик</i> В. М. Родионов)	3
Предисловие к первому изданию	5
Предисловие ко второму изданию	8
Введение	9
Отдел первый. Производные пирролидина	33
<i>I. Алкалоиды, содержащие простые пирролидиновые кольца</i>	<i>33</i>
1. Гигрин	33
2. Гигролин	35
3. Кускгигрин	35
4. Карпайн	38
<i>II. Алкалоиды, содержащие два конденсированных пирролидиновых кольца</i>	<i>40</i>
Группа производных 1-метилпирролизидина (гелиотридана)	40
I. Производные 1-гелиотридана	40
1. Гелиотрин и лазиокарпин	40
2. Сенециопин	47
3. Платифиллин и сенецифиллин	51
4. Саррацин и N-окись саррацина	56
5. Розмаринин	57
6. Ридделлин	57
7. Ретрорсин и изатидин	58
8. Сцелератин	61
9. Кондолин	61
10. Птерофин	62
11. Интегерримин	62
12. Якобин	62
13. Якодин	63
14. Сенецифолин и сенецифолидин	63
15. Хирасифолин	64
16. α -Лонгилобин и β -лонгилобин	64
17. Триходесмин	64
18. Монокроталин	65
19. Грантианин	68
20. Дикроталин	69
21. Супинин	69

II. Производные <i>d</i> -гелиотридана	70
22. Линделофин и линделофамин	70
23. Тезин	71
III. Производные <i>l</i> -псевдогелиотридана	73
24. Трахелантамин и трахелантин	73
25. Виридифлорин	76
IV. Производные <i>d</i> -псевдогелиотридана	77
26. Лабурпин	77
Отдел второй. Производные пиридина	79
<i>Простые производные пиперидина</i>	80
I. Группа пиперидина	80
1. Пиперидин	80
2. Метилпиперидин	80
3. 2,6-Диметилпиперидин и 1,2,6-триметилпиперидин	80
4. Седамин	80
II. Группа кониина [коииин, N-метилкоииин, γ-коницеин, конгидрин, псевдокопгидрин, пельтьерин, изопельтьерин и метилизопельтьерин, N-метилпиперидилпропанол-(2)].	81
III. Группа лобелина, лелобина и лобинина	94
<i>Простые моноциклические производные пиридина и тетрагидропиридина</i>	106
I. 3-Метоксипиридин	106
II. Группа ареколина	106
III. Ридинин	112
IV. Генцианин	115
V. Лейценол и мимозин	117
VI. Гиргенсопин	119
<i>Бициклические производные, заключающие неконденсированные пиперидиновое и пирролидиновое кольца</i>	120
I. Группа никотина (пикотин и миозмин)	120
<i>Бициклические производные, заключающие два неконденсированных пиперидиновых кольца</i>	128
I. Группа анабазина	128
1. Анабазин	128
2. Апатабин	132
3. Аммодендрин и изоаммодендрин	133
<i>Бициклические производные, заключающие конденсированные пирролидиновое и пиперидиновое кольца</i>	137
I. Группа производных тропана	137
1. Атропин и гиосциамин	137
2. Норгиосциамин (псевдогиосциамин)	146
3. Атропамин (апоатропин)	147
4. Тропакокаин (бензоилпсевдотропеин)	147
5. Конвольвин и конволамин	148
6. Валероидин, тиглоидин, пороидин и изопороидин	149
7. Скополамин (атросцин, гиосцин) и <i>dl</i> -норскополамин	150
8. Метелоидин	152
9. Кокаин	153
<i>Алкалоиды, заключающие два конденсированных пиперидиновых кольца</i>	160
I. Группа лупинала	160

1. Лупинин	161
2. Цитизин	167
3. Апагирин	172
4. Лупанин и ди-N-окись лупанина (трилупин)	176
5. Матрин и N-окись матрина	178
6. Афиллип и афиллидин	181
7. Спартеин и пахикарпин	185
8. Термопсин, тетрагидротермопсин и α -изоспартеин	191
9. Пиптантин и пиптамин	193
10. Пузиллин	195
11. Спатулатин и повалунин	196
II. Псевдопельтьерин	197
Отдел третий. Производные хиполина	202
I. Группа куспарина	202
II. Диктамин и скимминаин	208
III. Акроицидин	210
IV. Группа фагарины	212
V. Группа хинина	213
1. Хинин	213
2. Цинхонин	221
3. Цинхонидин	223
4. Хинидин (копхинин)	224
5. Гидроцинхонин (цинхотип)	224
6. Гидроцинхонидин (цинхамидин)	225
7. Гидрохинин	226
8. Гидрохинидин (гидрокопхинин)	227
9. Купреин	227
10. Гомохинин	228
11. Хинотоксин (хинидин)	228
Синтезы в ряду хининовых алкалоидов	228
Дополнительные данные о хининовых алкалоидах	235
Отдел четвертый. Производные акридина	237
1. Меликопин, мелкопинин и мелкопинидин	237
2. Эвоксантин	243
3. Акроицин	245
Отдел пятый. Производные изохинолина	249
I. Производные тетрагидроизохинолина и I-метилтетрагидроизохинолина	256
1. Алкалоиды <i>Aphalonium</i>	256
2. Карнегин (пектепин)	269
3. Сальсолин и сальсолидин	270
4. Корипалин	274
II. Производные бензилтетрагидроизохинолина	275
1. Папаверин	275
2. Наркотин	281
3. Глоскопин (рацемический паркотин)	290
4. Наркотолин	291
5. Нарцеин	291
6. Гидастин	294
7. Лаудапозин	301

8. Лаудавин	304
9. Лауданидин (тритонин)	306
10. Кодамин	307
11. Бикукуллин	308
12. Капноидин и адлумидин	310
13. Кордрастин	311
14. Бикуцин	312
15. Адлумин	313
16. Корлумин и корлумидин	314
17. Коклаурин	315
18. <i>d</i> -Изококлаурин	317
19. Армепавин	317
20. Куларин и куларимин	321
21. Умбеллатин	324
22. Непротин	325
III. Алкалоиды группы апорфина	326
1. Бульбокапнин	329
2. Коритуберин	334
3. Коридин и изокоридин	338
4. Артаботрин и суавеолин	341
5. Глауцин и глауцентрин	342
6. Таликмидин и таликмин	346
7. Дицентрин	348
8. Доместицин и изодоместицин	350
9. Лауротетанин	352
10. Болдин	355
11. Лаурелин, лаурепукин и пукатеин	358
12. Аполобин и артаботринин	362
13. Актинодафнин	363
14. Ремерин	366
15. Анонаин	369
16. Изотебаин	371
17. Тудуранин	373
IV. Производные диизохинолина	374
1. Берберин	376
2. Канадин	386
3. Напдинин	387
4. Офиокарпин	387
5. Пальматин	388
6. Скулерин и ауротензин	391
7. Корексимип	392
8. Коптизин	392
9. Синактин	394
10. Хелантифоллп	396
11. Капаурип, капауридин и капауриимп	397
12. Изокорипальмин	399
13. Колумбамип	400
14. Корипальмин	402
15. 2,9-Диокси-3,10-о-диметоксипротоберберин	403
16. Ятроррицин	404
17. Воренип	407
18. Коридалип	408

19. Галиктрифолин	416.
20. Корибульбин и изокорибульбин	417
V. Производные фенантридина	420.
1. Ликорин, ликорамин, ликоренин	420.
2. Галантин и галантамин	425
3. Кокулидин и кокулин	428.
VI. Производные нафтофенантридина	431
1. Хелидонин	432.
2. Оксихелидонин	435
3. Гомохелидонин	436.
4. Салгвинарин	437
5. Оксисалгвинарин	440
6. Хелеритрин	440.
7. Метоксихелидонин	442
VII. Производные типа морфина	442.
1. Морфин и кодеин	442
2. Тебаин	460.
3. Орипавин	473.
4. Синоменин	475
5. Дисиноменин	477
6. Порфироксин	478.
7. Псевдоморфин	479.
8. Неопин	480.
Дополнительные данные об опийных алкалоидах	481
VIII. Алкалоиды с 10-членным кольцом типа криптопина	486.
1. Криптопин	486.
2. Криптокавин	492
3. Протопин	493.
4. Аллокриптопин	496
5. Гуннеманнин	499.
6. Корикавин и корикавамин	500.
7. Корикавидин	502
8. Криптопальматин	505
IX. Эфиробразные бимолекулярные основания	506.
1. Дауридин	509
2. Магнолин и магноламин	513.
3. Ацтехин	517
4. Оксиакантип	519
5. Трилобамип	523
6. Репандип	523.
7. Бербамин	524
8. Тетрандрип и изотетрандрип	524
9. Феантин	525
10. Фангхинолин	526.
11. Менизин и мепизидин	527
12. Дафнандрин, дафнолин и аромалин	527
13. Цефарантин	530.
14. Трилобин	531
15. Изотрилобин	533.
16. Менизарип и норменизарип	533.

17. Микрантип	535
18. Амбалин	536
19. Изохондродендрин	536
20. О-Метилизохондродендрин	540
21. <i>d, α</i> -Хондродендрин	540
22. β -Хондродендрин (β -бебирин) и хондропин	543
23. Хондрофоллин	544
24. Инсуларин	545
25. <i>l</i> -Курин и <i>d</i> -тубокурарин, протокуридин и неопротокуридин	547
26. <i>d</i> -Хондрокурин	551
27. Группа С-курарина и токсиферина	552
X. Основания сложного строения типа эметина	554
Отдел шестой. Производные индола	562
1. Донаксип и донаксарин	562
2. Гипафорип	563
3. Абрин	564
4. Диптерип	564
5. Гармин и гармалин	565
6. Лептокладин	570
7. Элеагнин	571
8. Эводиамин и рутэкарпин	572
9. Иохимбин (квебрахин) и его изомеры	576
10. Семпервирип	584
11. Коринантеп и коринантеидин	586
12. Каликантин	590
13. Гельземин	592
14. Криптолепин	593
15. Группа эритроидина и эритралина	595
16. Эзерин или физостигмин	601
17. Цинхопамин	606
18. Хипамин	607
19. Стрихнин и бруцин	610
20. Алкалоиды спорыньи	627
Отдел седьмой. Производные имидазола	641
1. Пилокарпин	641
2. Эрготионеин	649
Отдел восьмой. Производные хиназолина	651
1. Пеганип (вазидин).	651
Группа хипазолона	655
1. Фебрифугин и изофебрифугин	655
Отдел девятый. Производные пурина	658
Отдел десятый. Ациклические алкалоиды	672
1. Эфедрин	672
2. Галегин	675
3. Сферофизин	678
4. Смирновин и смирновинин	681
5. Субафиллин	682
6. Горденин	683
7. Галостахин	684

8. Дамасценин	686
9. Кансаицин	687
10. Фагарамид	688
11. Колхицин	689
12. Тетраметилдиаминобутан (тетраметиленпиресцин)	699
Отдел одиннадцатый. Производные циклопентенофенантрена	700
<i>Группа стероидных алкалоидов</i>	<i>700</i>
I. Группа солапинов	700
1. Солапин Т	701
2. Соласонин (ссланин S)	705
3. Солапокапсин и солапокапсидин	707
4. Солаурицин	708
5. Солапгустин	708
6. Демиссп (солапин d)	708
7. Томатин	709
II. Группа иервина	710
III. Группа копессипа	713
Отдел двенадцатый. Алкалоиды неустановленного строения.	717
I. Семейство тиссовые — <i>Taxaceae</i>	717
II. Семейство лилейные — <i>Liliaceae</i>	718
1. Алкалоиды видов чемерицы — <i>Veratrum</i>	718
2. Алкалоиды видов рябчика — <i>Fritillaria</i>	721
3. Алкалоиды видов зигадепус — <i>Zygadenus</i> Rich.	723
4. Алкалоид тюльпана — <i>Tulipa</i>	724
III. Семейство амариллисовые — <i>Amaryllidaceae</i>	724
1. Алкалоиды <i>Lycoris radiata</i> Herb.	724
2. Алкалоид <i>Crinum asiaticum</i> L.	725
3. Алкалоиды <i>Sternbergia Fischeriana</i> (Herb.) Roem	725
4. Алкалоид <i>Narcissus Tazetta</i> L.	726
5. Алкалоид парцисса поэтического — <i>Narcissus poeticus</i> L.	727
IV. Семейство диоскорейные — <i>Dioscoreaceae</i>	727
1. Алкалоид диоскорей жестковатой — <i>Dioscorea hirsuta</i> Blume	727
V. Семейство стемоповые — <i>Stemonaceae</i>	728
1. Алкалоиды видов <i>Stemona</i>	728
VI. Семейство ятрышниковые — <i>Orchidaceae</i>	729
1. Алкалоиды <i>Dendrobium nobile</i>	729
VII. Семейство кирказоновые — <i>Aristolochiaceae</i>	730
1. Алкалоид копытня европейского — <i>Asarum europaeum</i> L.	730
VIII. Семейство перечные — <i>Piperaceae</i>	730
1. Алкалоид <i>Piper Jaborandi</i> Vell.	730
IX. Семейство лютиковые — <i>Ranunculaceae</i>	731
1. Алкалоиды видов аконита — <i>Aconitum</i>	731
2. Алкалоиды морозника — <i>Helleborus Viridis</i> (L.) M. B.	740
3. Алкалоиды видов живокости — <i>Delphinium</i>	741
4. Алкалоиды видов василистника — <i>Thalictrum</i>	749

X. Семейство кувшинковые — <i>Nymphaeaceae</i>	750
1. Алкалоиды кувшинки желтой — <i>Nuphar luteum</i> (L.) SM. (<i>Nymphaea lutea</i> L.)	750
2. Алкалоид кувшинки японской — <i>Nuphar japonicum</i>	750
3. Алкалоид кувшинки белой — <i>Nymphaea alba</i> (<i>Nuphar alba</i>)	750
XI. Семейство барбарисовые — <i>Berberidaceae</i>	751
1. Алкалоиды леонтицы Эверсмана — <i>Leontice Ewersmanii</i> Bge.	751
XII. Семейство крестоцветные — <i>Cruciferae</i>	751
Алкалоид <i>Lunaria biennis</i> Much.	751
XIII. Семейство луносемянниковые — <i>Menispermaceae</i>	751
1. Алкалоиды <i>Stephania japonica</i> Miers.	751
2. Алкалоиды <i>Stephania glabra</i>	753
3. Алкалоиды <i>Sinomenium acutum</i> Rehd.	753
4. Алкалоиды <i>Cissampelos Pareira</i> L.	753
5. Алкалоиды растения хан-фапг-ши	754
XIV. Семейство магнолиевые — <i>Magnoliaceae</i>	754
1. Алкалоиды головки кукурузной — <i>Ustilago maydis</i>	754
XV. Семейство маковые — <i>Papaveraceae</i>	754
1. Малоизученные алкалоиды мака снотворного (опия). — <i>Papaver somniferum</i> L.	754
2. Алкалоиды разных видов мака	755
3. Алкалоиды разных видов <i>Dicentra</i> и <i>Corydalis</i>	756
4. Алкалоиды <i>Stylophorum diphyllum</i> Nutt.	758
XVI. Семейство бобовые — <i>Leguminosae</i>	758
1. Алкалоид <i>Pentaclethra macrophylla</i> Benth.	758
2. Алкалоид <i>Pithecolobium saman</i> Benth.	758
3. Алкалоиды <i>Erythrophleum guineense</i> G. Don.	759
4. Алкалоид <i>Erythrophleum Coumings</i> Baill.	761
5. Алкалоиды <i>Ormosia dasycarpa</i> Jacks.	761
6. Алкалоид <i>Gastrolobium calycinum</i> Benth.	762
7. Алкалоид <i>Oxylobium parviflorum</i> Benth.	762
8. Алкалоид <i>Arachys hypogaea</i> L.	762
9. Алкалоиды видов <i>Sophora</i>	762
10. Алкалоид аммотампуса Лемана — <i>Ammothamnus Lehmanii</i> Bge.	763
11. Алкалоиды видов люпина — <i>Lupinus</i>	764
12. Алкалоид <i>Mucuna pruriens</i> D. C.	764
13. Алкалоиды <i>Calycotome spinosa</i> (Link.)	764
14. Алкалоиды ложподорожника монтелистного — <i>Cytisus monspessulanus</i> (L.)	765
15. Алкалоиды <i>Sarothamnus scoparius</i> (L.) Wimm.	765
16. Алкалоид <i>Retama sphaerocarpa</i> Briss.	765
17. Алкалоиды видов <i>Baptisia</i>	766
18. Алкалоиды видов <i>Virgilia capensis</i> Lam.	766
XVII. Семейство мопимиевые — <i>Monimiaceae</i>	766
1. Алкалоид <i>Atherosperma moschatum</i> Labill.	766
2. Алкалоид <i>Doryphora Sassafras</i> Endl.	766
XVIII. Семейство симарубовые — <i>Simarubaceae</i>	766
1. Алкалоид <i>Picrasma crenata</i>	766
2. Алкалоид <i>Brucea javanica</i>	767
XIX. Семейство <i>Meliaceae</i>	767
1. Алкалоид <i>Melia Azadirachta</i> (L.)	767

XX. Семейство мальпигиевые — <i>Malpighiaceae</i>	767
1. Алкалоид <i>Lophantoera lactecens</i>	767
XXI. Семейство рутовые — <i>Rutaceae</i>	767
1. Алкалоиды <i>Xanthoxylum ochroxylum</i> D.C.	767
2. Алкалоиды <i>Xanthoxylum Budrunga</i> Wall.	768
3. Алкалоиды видов <i>Lunasia</i>	768
4. Алкалоиды <i>Flindersia australis</i> R. Br.	768
5. Алкалоиды <i>Toddalia aculeata</i> Pers.	768
6. Алкалоиды <i>Orixa japonica</i> Thunb.	769
7. Алкалоид <i>Casimiroa edulis</i> La Llave.	770
8. Алкалоиды <i>Chloroxylon Swietenia</i> D.C.	770
9. Алкалоиды <i>Xanthoxylum senegalense</i>	770
10. Алкалоиды пельнолистника исколотого — <i>Haplophyllum perforatum</i> (M. B.) Kar. et Kir.	771
XXII. Семейство молочасвые — <i>Euphorbiaceae</i>	771
1. Алкалоид <i>Jathropa gossipifolia</i> L.	771
XXIII. Семейство самшитовые — <i>Buxaceae</i>	772
1. Алкалоиды самшита — <i>Buxus sempervirens</i> L.	772
XXIV. Семейство сумаховые — <i>Anacardiaceae</i>	773
1. Алкалоиды <i>Quebrachia Lorentzii</i> Grisb.	773
XXV. Семейство бересклетовые — <i>Celastraceae</i>	773
1. Алкалоиды <i>Catha edulis</i> Forsk.	773
2. Алкалоиды <i>Celastrus paniculatus</i> Willd.	774
3. Алкалоид <i>Tripterygum Wilfordii</i> Hook.	774
4. Алкалоиды бересклета европейского — <i>Euonymus europaea</i> L.	774
XXVI. Семейство айзовые — <i>Aizoaceae</i>	774
1. Алкалоид <i>Boerhaavia diffusa</i> L.	774
2. Алкалоиды видов <i>Mesembryanthemum</i>	775
XXVII. Семейство крушиновые — <i>Rhamnaceae</i>	775
1. Алкалоиды <i>Ceanothus americanus</i> L.	775
XXVIII. Семейство — <i>Combretaceae</i>	775
1. Алкалоид <i>Combretum micranthum</i>	775
XXIX. Семейство миртовые — <i>Myrtaceae</i>	776
1. Алкалоид <i>Eugenia Jambos</i> L.	776
XXX. Семейство зонтичные — <i>Umbelliferae</i>	776
1. Алкалоид <i>Hydrocotyle asiatica</i> L.	776
XXXI. Семейство кизиловые — <i>Cornaceae</i>	776
1. Алкалоид <i>Alangium Lamarckii</i> Thw.	776
2. Алкалоиды <i>Garrya veatchii</i>	776
XXXII. Семейство маслиновые — <i>Oleaceae</i>	777
1. Алкалоид <i>Fraxinus malacophylla</i> Hems.	777
XXXIII. Семейство логаниевые — <i>Loganiaceae</i>	777
1. Алкалоиды гельземии изящной <i>Celsemium elegans</i> Benth.	777
2. Алкалоид <i>Strychnos Vacacoua</i> Baill.	778

XXXIV. Семейство бурачниковые — <i>Borraginaceae</i>	779
1. Алкалоид воловика аптечного — <i>Anchusa officinalis</i> L.	779
XXXV. Семейство губоцветные — <i>Labiatae</i>	779
1. Алкалоид пустырника сибирского — <i>Leonurus sibiricus</i> L.	779
2. Алкалоид пустырника обыкновенного — <i>Leonurus cardiacus</i> L.	779
3. Алкалоид лагохилуса опьяняющего — <i>Lagochilus inebrians</i> Bge.	779
XXXVI. Семейство кутровые — <i>Aprocynaceae</i>	780
1. Алкалоиды видов <i>Rauwolfia</i>	780
2. Алкалоиды <i>Tabernanthe iboga</i> Baill.	783
3. Алкалоиды коры «Payta»	784
4. Алкалоиды видов <i>Alstonia</i>	784
5. Алкалоиды <i>Aspidosperma Quebracho</i> Schlecht.	786
6. Алкалоиды <i>Geissospermum Vellozii</i> Allem.	788
7. Алкалоид <i>Aspidosperma Quirandi</i>	789
8. Алкалоид <i>Picralima Klaineana</i> Pierre	789
9. Алкалоиды <i>Holarrhena antidysenterica</i> Wall.	790
10. Алкалоиды видов барвинка — <i>Vinca</i> L.	792
11. Алкалоиды <i>Gonioma Kamassi</i> E. Mey.	792
XXXVII. Семейство ласточниковые — <i>Asclepiadaceae</i>	793
1. Алкалоиды <i>Tylophora asthmatica</i> Wigt and Arn.	793
XXXVIII. Семейство вьюнковые — <i>Convolvulaceae</i>	793
1. Алкалоид <i>Convolvulus pluricaulis</i> Chois.	793
XXXIX. Семейство вербеновые — <i>Verbenaceae</i>	793
1. Алкалоид <i>Premna integrifolia</i> Linn.	793
2. Алкалоид Авраамового дерева — <i>Vitex Negundo</i> Linn.	794
XL. Семейство пасленовые — <i>Solanaceae</i>	794
1. Алкалоид <i>Withania somnifera</i> Dinal.	794
XLI. Семейство норичниковые — <i>Scrophulariaceae</i>	794
1. Алкалоид <i>Monniera cuneifolia</i> Michx.	794
XLII. Семейство акаптовые — <i>Acanthaceae</i>	794
1. Алкалоид <i>Asteracantha longifolia</i> Ness	794
XLIII. Семейство мареповые — <i>Rubiaceae</i>	795
1. Алкалоиды <i>Pedyotis auricularia</i> L.	795
2. Алкалоиды видов <i>Mitragyna</i> и <i>Ouroparia</i>	795
3. Алкалоиды видов <i>Adina rubrostipulata</i> K. Schumann и <i>Ouroparia formosana</i> Mats	796
4. Алкалоид <i>Hymenodictyon excelsum</i> (Wall.) Raxb.	797
5. Алкалоид <i>Uncaria Kawakami</i> Hayata	797
6. Алкалоид <i>Leptactina senegambica</i>	797
7. Побочные алкалоиды видов <i>Cinchona</i> и <i>Remijia</i>	797
XLIV. Семейство <i>Coffeoidae</i>	799
1. Алкалоид <i>Palicourea rigida</i> H.B.K.	799
XLV. Семейство подорожниковые — <i>Plantaginaceae</i>	799
1. Алкалоиды подорожника индийского (песчаного) — <i>Plantago indicò</i> L.	799

XLVI. Семейство валерьяновые — <i>Valerianaceae</i>	800
1. Алкалоиды валерьяны лекарственной — <i>Valeriana officinalis</i> L.	800
XLVII. Семейство тыквенные — <i>Cucurbitaceae</i>	800
1. Алкалоид — <i>Momordica charantia</i> L.	800
XLVIII. Семейство колокольчиковые — <i>Campanulaceae</i>	800
1. Алкалоиды видов лобелии — <i>Lobelia</i>	800
2. Алкалоид <i>Isotoma longiflora</i> Presl.	801
XLIX. Семейство сложноцветные — <i>Compositae</i>	801
1. Алкалоиды видов крестовника — <i>Senecio</i>	801
2. Алкалоид какалии копьевидной — <i>Cacalia hastata</i> L.	804
3. Алкалоид <i>Psilocaulon absimile</i> N. E. Br.	804
4. Алкалоид <i>Saussurea cappa</i> C. B. Clarke	804
5. Алкалоид <i>Artemisia abrotanum</i> L.	805
6. Алкалоиды тысячелистника обыкновенного — <i>Achillea millefolium</i> L. и <i>Achillea moschata</i> Jacq	805
7. Алкалоид <i>Inula royleana</i> D.C.	805
8. Алкалоид <i>Baccharis cordifolia</i> D.C.	805
9. Алкалоид <i>Sphaeranthus indicus</i> Linn.	805
L. Семейство плауновые — <i>Lycopodiaceae</i>	806
1. Алкалоиды видов плауна — <i>Lycopodium</i> sp.	806
LI. Семейство хвощевые — <i>Equisetaceae</i>	807
1. Алкалоид хвоща болотного — <i>Equisetum palustre</i> L.	807
LII. Семейство флакуртовые — <i>Flacourtiaceae</i>	807
1. Алкалоид <i>Ryania speciosa</i>	807
Заключение	809
Именной указатель	820
Предметный указатель	828

*Утверждено к печати
Отделением химических наук
Академии Наук СССР*

Редактор издательства *М. С. Бурмистрова*
Технический редактор *Н. П. Аузан*
Корректор *М. В. Сытин*

РИСО АН СССР № 11-15В. Подп. к печ. 15/1 1955 г.
Формат бум. $70 \times 108^{1/16}$. Печ. л. $53,75 = 73,63$.
Уч.-изд. л. $68,6 + 1$ вкл. (0,1 уч.-изд. л.). Тираж 6000.
Т-00111. Издат. № 126. Тип. заказ № 1987.
Цена 50 руб.

Издательство Академии Наук СССР.
Москва, Подсосенский пер., д. 21

2-я тип. Издательства Академии Наук СССР
Москва, Шубинский пер., д. 10

Страница	Строка	Напечатано	Должно быть
33	3 сн.	$C_5H_{11}N$	$C_5H_{10}N$
36	2 сн., ф-ла	$CH_2 - CH$ $\diagdown \quad \diagup$ N	$CH_2 \quad CH$ $\diagdown \quad \diagup$ N
37	8 и 9 сн., ф-лы	CH — C	CH — C
39	25 сн.	$C_{14}H_{28}O_3$	$C_{14}H_{26}O_3$
55	19 св.	хлороформа	бензола
»	20 св.	в воде, ацетоне,	в ацетоне
62	14 сн.	<i>interrimus</i>	<i>interrimus</i>
68	1 св., ф-ла	$CH_3 - C$	$CH_3 - C$
72	6 св.	$CH_3 - CH$ $C_{18}H_{16}O_6N$	$CH_3 - CH$ $C_{18}H_{16}O_6$
»	17 св.	$C_{18}H_{16}O_6$	$C_{18}H_{16}O_6$
76	21 св.	трахелантидином	трахелантамидином
87	10 сн., ф-ла (A)	$(HO)CH_2$ CH	CH_2 $(HO)CH$
127	4 св., ф-ла (I)	CH— NH	CO— NH
131	1 сн., ф-ла	CH	CH
141	ф-лы тропина и норгидротро- пидина	CH	CH
227	19 сн.	<i>Remija</i>	<i>Remija</i>
240	15 сн.	на схеме	в табл. 1
293	1 сн., ф-ла	OCH_2 CH	OCH_3 CH
324	8 св., ф-ла	NH H	NH OH
325	1 св., ф-ла	H	OH
327	3 сн., ф-ла	HO—	
351	4 сн., ф-ла	7	5
354	2 сн., ф-ла	$\diagdown \quad \diagup$	$\diagdown \quad \diagup$
358	2 св.	Лаурелин $C_{19}H_{19}O_3N_3$	Лаурелин $C_{19}H_{19}O_3N$
363	13 сн.	$C_{19}H_{19}O_4N$	$C_{19}H_{17}O_4N$
364	1 сн., ф-лы	N—CH ₃	NH
374	3 сн., ф-ла	$\diagdown \quad \diagup$ N	$\diagdown \quad \diagup$ N
383	2 сн., ф-ла	$CH_3O - \diagdown \quad \diagup$	$CH_3O - \diagdown \quad \diagup$ CH ₃ O

Страница	Строка	Напечатано	Должно быть
424	3 св.		
438	9 св., ф-ла		
449	9 св., ф-ла		
450	1 св., ф-ла		
»	7 св.		
454	1 св., ф-ла		
457	3 св., ф-ла		
458	12 св., ф-ла		
459	4 св., ф-ла		
468	10 св., ф-ла		
472	7—8 св.		
486	17 св.		
»	19 св.		
510	1 св., ф-ла		
547	14 св., ф-ла		
555	ф-ла (1)		
562	1 св., ф-ла		
567	8 св., ф-ла		
569	3 св., ф-ла		
574	5 св.		
577	10 св.		
583	12 св., ф-ла		
591	18 св., ф-ла (1)		
606	14 св.		

Страница	Строка	Напечатано	Должно быть
620	1, 3, 5, 7 св., Ф-лы		
623	1 см., Ф-ла		
634	3 св., Ф-ла		
668	8 см., Ф-ла		
681	10 св.	Смирновин $C_{12}H_{24}O_2N_4$	Смирновин $C_{12}H_{24}ON_4$
683	3 св.	$OSOCH_3$	$COCH_3$
684	13 см.	$CH_3 - C_6H_4$	$CH_3O - C_6H_4$
690	19 см.	$C_{22}H_{25}O_5$	$C_{22}H_{25}O_6$
693	4 см.	$\equiv OH$	$\equiv OH$
701	4 см.	Насыщенное	Ненасыщенное
720	17 см.	$C_{27}H_{49}O_9N$	$C_{27}H_{43}O_9N$
723	25 см.	Bucharca	Bucharicum
729	12 и 14 св.	$C_{22}H_{23}O_4N$	$C_{22}H_{23}O_4N$
»	13 св.	$C_{19}H_{23}O_5N$	$C_{19}H_{29}ON$
733	17 св.	$C_{31}H_{38}O_{13}N_2$	$C_{33}H_{38}O_{13}N_2$
735	11 см.	$O_7N,$	O_7N или
737	21 св.	$C_{22}H_{43}O_3N$	$C_{22}H_{33}O_3N$
739	12 св.	Изоталазидин	Изоталатизидин
742	16 см.	-49.5°	+49.5°
752	12 см.	$C_{36}H_{36}O_6N_2$	$C_{36}H_{44}O_6N_2$
759	22 св.	3 н.	$\frac{1}{3}$ н.
761	19 см.	$C_{22}H_{39}O_5N$	$C_{25}H_{39}O_6N$
771	17 см.		
780	9 см.	NCH ₃ RNHCOO	NCH ₃ RNHCOO
782	16 св.	$C_{20}H_{20}O_3N_2$	$C_{20}H_{26}O_3N_2$
783	19 св.	Имеет	Раствор имеет
785	12 св.	$C_{21}H_{20}O_4N_2$	$C_{21}H_{20}O_3N_2$
795	4 см.	(OCH ₃)	(OCH ₃) ₂
796	7 св.	$C_{19}H_{22}N_2'$	$C_{19}H_{22}ON_2$
801	9 св.	200°	220°
841	8 см.	Пубесцин	Пубесдин
843	8 см.	пукатеина 352	пукатеина 359
845	17 св.	Текодид	Текодин